Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Die Nierenfunktion beim extrahepatischen Gallengangsverschluß

Tierexperimentelle Utersuchungen am Hund

INAUGURAL-DISSERTATION
zu Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hans Ulrich Schreiber
aus Schwelm/Westf.

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0037

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Die Nierenfunktion beim extrahepatischen Gallengangsverschluß

Tierexperimentelle Utersuchungen am Hund

INAUGURAL-DISSERTATION
zu Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hans Ulrich Schreiber
aus Schwelm/Westf.

Marburg/Lahn 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
am 1.8.1972
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. K. Hupe
Correferent: Prof. Dr. H. Hamelmann

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODIK	5
2.1 Tiere	5
2.2 Fütterung	5
2.3 Anästhesie zur Clearance	6
2.4 Anästhesie zur Operation	6
2.5 Durchführung der Clearance	6
2.6 Operation	8
2.7 Überwachung und Therapie nach der Clearance	10
2.8 Überwachung und Therapie nach der Operation	10
2.9 Tötung und Sektion	11
2.10 Untersuchungsschema	11
2.11 Laboruntersuchungen	13
2.12 Statistik	15
3. ERGEBNISSE	16
3.1 Verhalten der Hunde während und nach der Clearance	16
3.2 Postoperatives Allgemeinbefinden	17
3.3 Flüssigkeitsaufnahme postoperativ	18
3.4 Nahrungsaufnahme	18
3.5 Stuhl und Urin	19
3.6 Wundheilung	19
3.7 Verlorene Hunde	20
3.8 Ergebnisse der Sektion	20
3.9 Gewicht	24
3.1o Blutchemische Untersuchungen	26
1.1o.1 Hämoglobin	26
3.1o.2 Hämatokrit	27
3.1o.3 Leukozyten im Serum	27
3.1o.4 BSG	27

Seite

3.1o.5 Bilirubin im Serum 28
3.1o.6 Kreatinin im Serum 30
3.1o.7 Serum-Elektrolyte 30
3.1o.8 Blutzucker 31
3.1o.9 Gesamteiweiß 32
3.1o.1o. Blutgase 33
3.1o.11 Serum-Enzyme 34
3.1o.12 Urinbefunde 41
3.1o.13 Clearance Ergebnisse 42
Urinflow 42
Kreatinin-Clearance 46
Inulin-Clearance 47
Paraaminohippursäure-Clearance 49
Bilirubin-Clearance 50

4. DISKUSSION 52

5. ZUSAMMENFASSUNG 60

6. LITERATURVERZEICHNIS 63

1. EINLEITUNG

Bereits seit der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts werden immer wieder Beobachtungen veröffentlicht, nach denen es bei Patienten mit Leber- und Gallenwegserkrankungen zu einem Nierenversagen gekommen ist. Ebenso wie die verschiedenen Bezeichnungen - RICHARDIERE sprach z.B. 1890 von "hèpato-nèphrite", NONNENBRUCH (1939) von einem "Hepatorenalen Syndrom", HELWIG und SCHUTZ (1932) von einem "liver-kidney-syndrome", BOYCE und McFETRIDGE (1935) und WILENSKY (1939) von "Liver Death", BEGTRUP und NIELSEN (1950) und LUCKE (1946) von "Lower Nephron Nephrosis", SAKAGUCHI und Mitarb. (1965) von "Hepatic Glomerulosclerosis" - gehen die Ansichten über die möglichen Ursachen dieses Zusammentreffens auseinander.

NONNENBRUCH vertrat 1939 und 1942 die Ansicht, daß durch eine gemeinsame Störung von Leber- und Nierenfunktion durch gleiche Noxen auf chemischem oder infektiösem Wege ein extrarenales Nierensyndrom entsteht. Er wies bereits auf das Mißverhältnis zwischen funktionellen Störungen und den anatomischen Befunden hin. Er vermutete wie MARTINI und RAUSCH-STROOMANN (1959) in der Hypochlorämie eine der Ursachen. 1956 verstand CARDI darunter die "akute tubuläre Nephrose bei Leberinsuffizienz", während POLLEKOWSKI 1960 das Vorliegen einer tubulären Insuffizienz bei Lebererkrankungen annahm. LUDEWIG und HIRSCH postulierten dagegen 1962 ein hepatorenales Syndrom, wenn "anamnestisch nierengesunde Patien-

ten mit Leber- und Gallenwegserkrankungen postoperativ oder im Zuge der Verschlimmerung ihres Leidens Oligo-Anurie und Rest-N-Steigerung bekommen".

Über die Ursachen dieser Niereninsuffizienz wurde und wird noch viel gerätselt. Viele Autoren nehmen toxische Stoffe als Ursache an, so STEINTHAL (1911), HELWIG und SCHUTZ (1932), SOYKA (1953), RENNER und HEINTZ (1964). Die meisten Autoren vermuten allerdings im Schock die Hauptursache, wie RIETSCHEL (1951), MARTINI (1962), DÖLLE (1968), MARTINI und STROHMEYER (1969), DREWS und UNGEHEUER (1969), SCHÄFER (1969) sowie SCHENKER und MYLNEK (1971). PABST (1969) betont dagegen in seiner Übersichtsarbeit, daß die Nierenfunktionsstörungen bei Lebererkrankungen durch verschiedene faßbare, renale, hämodynamische, endokrine und reflektorische Mechanismen zustandekommen.

Der Begriff des "Hepatorenalen Syndroms" wird heute meist abgelehnt, da er den Arzt zur Vernachlässigung wichtiger pathogenetischer Faktoren, wie Schock, Operationstrauma, Sepsis, Wasser- und Elektrolytstörungen usw. verleitet, wie MARTINI (1962 und 1965) und MARTINI und STROHMEYER (1969) betonen. Statt dieses unklaren Begriffes schlagen sie vier verschiedene Krankheitsbilder vor:

1. Nierenfunktionsstörungen bei Gallenwegserkrankungen, besonders der extrahepatische Verschlußikterus.
2. Terminale zirkulatorische Niereninsuffizienz bei dekompensierter Leberzirrhose

und terminaler Leberinsuffizienz.

3. Glomerulonephritis und andere Nephropathien bei Leberzirrhose.

4. Gleichzeitige toxische und infektiöse Schädigung von Leber und Niere (M. Weil, Gelbfieber, Hypernephrom, Amyloidose, M. Boeck, Tetrachlorkohlenstoff- und Pilzvergiftungen, EPH-Gestosen).

Dieser Einteilung stimmten prinzipiell auch andere Autoren zu, so z.B. SUMMERSKILL (1966) und SCHIMMELPFENNIG und THEUER (1968).

Auch die Frage, ob es beim Ikterus zu einer Niereninsuffizienz kommt, wird nicht einheitlich beantwortet. PAPPER, BEZKI und BLEIFER (1959) bestreiten dieses, DITTRICH wies dagegen 1966 sowohl bei Leberzirrhose als auch beim Verschlußikterus eine Einschränkung der Glomerulären Filtrationsrate nach. Beim Verschlußikterus sah er eine Korrelation zwischen Bilirubingehalt und Alkalischer Phosphatase im Serum und der Abnahme der Inulin- und Paraaminohippursäure-Clearance. Auch DAWSON beschrieb 1965 eine Beziehung zwischen dem Serum-Bilirubinspiegel und den nachzuweisenden Nierenfunktionsstörungen.

Uns interessierte die Frage, wie sich die Nierenfunktion beim extrahepatischen Gallengangsverschluß verhält. Da das postoperative Nierenversagen nach Eingriffen an den Gallenwegen an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg in den Jahren 1960 bis 1969 praktisch nicht vorkam, andererseits aber auch bei den Patienten mit einem Verschlußikterus erhebliche Unterschiede in Be-

zug auf Dauer, Ursache und Intensität des Gallengangsverschlusses bestanden, versuchten wir mit Hilfe von standardisierten Tierexperimenten folgende Fragen zu klären:

1. Kommt es nach einem vollständigen extrahepatischen Gallengangsverschluß zu einer Einschränkung der Nierenfunktion?
2. Läßt sich eine Abhängigkeit zwischen dem Serum-Bilirubin-Spiegel und Nierenfunktionsstörungen nachweisen?
3. Wie lassen sich die Nierenfunktionsstörungen beim extrahepatischen Verschlußikterus sicher nachweisen?
4. Treten durch Nierenfunktionsstörungen beim Verschlußikterus Störungen des Elektrolytstoffwechsels und Störungen des Säure-Basen-Haushaltes auf?

2. METHODIK

2.1 Tiere

Wir verwendeten 16 Bastardhunde (5 Hündinnen, 11 Rüden) mit einem Körpergewicht zwischen 23,3 und 34,4 kg. Das mittlere Körpergewicht lag bei 27,8 ± 3,6 kg. Ihr Alter wurde, soweit nicht genau bekannt, vom Tierpfleger anhand der typischen Merkmale zwischen 1 und 5 Jahren geschätzt. An 4 Hunden wurden Vorversuche durchgeführt; diese Werte fanden in der Hauptreihe keine Berücksichtigung. Soweit Tiere in der Serie vorzeitig Komplikationen (Blutungen usw.) boten, wurden die nun folgenden Befunde ebenfalls nicht mehr verwertet.

2.2 Fütterung

Die normale Nahrung bestand zu 1/3 aus LATZ-Hundefutter (Fa. A. Latz KG, Euskirchen) und zu 2/3 aus Dörrfleisch (Fa. Gedraht GmbH, Hamburg). Wasser stand den Tieren ad libidum zur Verfügung.

Vor einer Clearance oder der Operation erfolgte die letzte Fütterung mit fester Nahrung am Vortage gegen Mittag. Wasser stand den Hunden bis zum Versuchsbeginn zur Verfügung.

Nach der Operation oder Clearance erhielten sie in der ersten Nacht lediglich Wasser. Am nächsten Morgen wurde ihnen wieder die gewohnte Nahrung geboten.

2.3 Anästhesie zur Clearance

Bei der präoperativen Clearance wurden 30 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital (Nembutal^{R}) langsam i.v. injiziert. Bei den postoperativen Clearance-Untersuchungen wurden 5 Minuten vor dem Pentobarbital 10 mg Triflupromazin (Psyquil^{R}) und 50 mg Dolatin-S i.v. verabfolgt. Die Nembutal^{R}-Dosierung richtete sich nun nach der Wirkung. Bei Bedarf, d.h. wenn das Tier während der Untersuchung aufwachte, wurde Nembutal^{R} vorsichtig nachgespritzt.

2.4 Anästhesie zur Operation

In eine Vorderlaufvene wurden 0,1 mg/kg Körpergewicht Psyquil^{R} und 50 mg Dolantin-S^{R} injiziert. 5 Minuten später wurde Nembutal^{R} in einer Dosierung von 27,5 mg/kg Körpergewicht langsam i.v. appliziert.

2.5 Durchführung der Clearance

Nachdem die Hunde eingeschlafen waren, wurden sie auf einem Operationstisch auf die Seite gelagert und venöses Blut für die blutchemischen Untersuchungen entnommen. Anschließend wurde ein Blasenkatheter zur Gewinnung des O-Urins gelegt. Bei den Hündinnen fanden normale Ballonkatheter (Ch 16 - 18) Verwendung, während bei den Rüden ein weicher Plastikschlauch von 3 mm Durchmesser schonender eingeführt werden konnte.

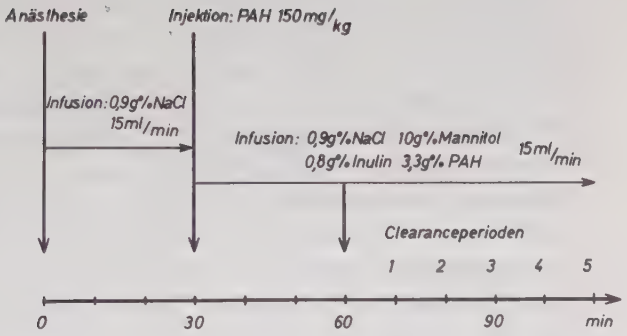

Abb. 1 : Clearance-Untersuchungen vor und nach komplettem extrahepatischem Gallengangsverschluß bei Hunden.

Clearance-Verlauf bei einem 30 kg schweren Hund.

Die Durchführung der Clearance wird aus Abb. 1 ersichtlich. Nach der Anästhesie wurden 15 ml/kg Körpergewicht physiologische Kochsalzlösung mit konstanter Geschwindigkeit infundiert. Dabei fand eine Infusionspumpe UNITA IIb mit 4-facher Infusionsgeschwindigkeit der Fa. Braun, Melsungen, Verwendung. Bei einem Hund von 30 kg Körpergewicht erfolgte dann nach 30 Minuten die Paraaminohippursäure-Initialdosis von 4,5 g.

Die PAH war vorher in 0,9 % NaCL und NaOH q.s. gelöst worden. Nach dieser Initialdosis wurde die Testlösung mit der angegebenen Zusammensetzung infundiert. In jeder Minute erhielt das Tier also 15 ml 0,9 % NaCl, 12 mg Inulin, 50 mg PAH und 1,5 g Mannitol. Während dieser Zeit erfolgte eine kontinuierliche Entleerung der Harnblase durch den liegenden Katheter. 30 Minuten später wurde die Blase durch Kompression von außen sicher vollständig entleert und mit den Clearance-Perioden begonnen. Bei einer Periodendauer von 10 Minuten wurde nach 7 Minuten Blut aus einer Hinterlaufvene entnommen. Durch eine externe Kompression der Harnblase wurde auch bei den einzelnen Perioden für eine vollständig leere Blase gesorgt.

2.6 Operation

Nach erfolgter Anästhesie wurden die Hunde auf dem Operationstisch in Rückenlage gebracht und sofort eine Infusion mit 500 ml Haemaccel^{R} angeschlossen. Hiervon wurden 200 ml rasch infundiert, während die restlichen 300 ml mit einer Geschwindigkeit von ca. 60 Tropfen/min folgten. Nach der Lagerung wurde der Bauch rasiert. Ein Rückenfeld zur Anlegung der indifferenten Elektrode des elektrischen Messers war schon bei dem Hund vorbereitet worden. Das Operationsfeld wurde anschließend mit Satinasept^{R} gewaschen, mit Merfen-Orange^{R} desinfiziert und mit sterilen Tüchern abgedeckt.

Die Eröffnung des Abdomens wurde von einem rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt aus vorgenommen.

Ein etwa 2 x 2 cm großes Muskelstück aus einem M. rectus abdominis wurde entnommen und später zur Blutstillung der Nieren-PE verwendet. Nach Eröffnung des Peritoneums wurde der D. choledochus mit seiner Einmündung ins Duodenum freipräpariert, etwa 1 cm vor der Papille doppelt mit Zwirnfäden unterbunden und durchtrennt. Anschließend erfolgte die Darstellung des D. cysticus und seine Unterbindung mit einem Zwirnfaden.

Im weiteren Operationsverlauf folgte die Entnahme von zwei Organproben. Zunächst wurde die rechte Niere aufgesucht und der Nierenstiel abgeklemmt. Ein etwa erbsgroßes Gewebsstück wurde excidiert und sofort in ein Glas mit 4 % Formalin gebracht. Die Wunde in der Niere wurde mittels tiefgreifender U-Nähte aus atraumatischem Chromcat verschlossen und mit den gleichen Fäden das vorher entnommene Muskelstück zur Blutstillung adaptiert. Nach Lösung der Nierenstielabklemmung konnte die Wirksamkeit der Blutstillung noch einmal kontrolliert werden.

Am Leberrand wurden zunächst tiefgreifende U-Nähte mit atraumatischem Chromcat gelegt, ein bohnengroßes keilförmiges Gewebsstück herausgeschnitten und die Wundränder durch vorsichtiges Anziehen der Fäden adaptiert. Auch diese Gewebsprobe wurde sofort in 4 % Formalin fixiert.

Nach einer nochmaligen Kontrolle der Bauchhöhle und der Niere auf blutende Stellen wurde das Peritoneum durch eine fortlaufende Catgutnaht verschlossen. Die Bauchdecken wurden mit Catgut schichtweise vernäht und die Hautwunde mit Merseline-Rückstichnähten versorgt. Nach Desinfektion

der Operationswunde mit Merfen-Orange^{R} wurde Nebacetin^{R}-Puder und Nobecutan^{R}-Spray aufgesprüht.

2.7 Überwachung und Therapie nach der Clearance

Nach der letzten Clearance Periode wurde 1 Amp. Supracillin^{R} i.m. injiziert und der Blasenkatheter entfernt. Bei einem hohen Urinfluß während des Versuches (über 20 ml Urin/min.) erhielt der Hund anschließend 1000 ml, bei geringerem Urinfluß 500 ml Sterofundin SKL^{R}.

In einem geheizten Aufwachraum wurden die Tiere auf einen Holzrost gelagert. In diesem Raum, in dem ihnen genügend Trinkwasser zur Verfügung stand, blieben sie bis zum vollständigen Wachsein.

Wenn die Hunde am nächsten Morgen einen munteren Eindruck erweckten, wurden sie in den Tierstall zurückgebracht. Liefen sie dagegen nicht spontan umher, wurde durch mehrmaliges tägliches Führen an der Leine für Bewegung gesorgt. In diesen Fällen blieben sie bis zum unauffälligen Verhalten im Aufwachraum.

2.8 Überwachung und Therapie nach der Operation.

Nach der Operation erhielten die Hunde 1 Amp. Supracillin^{R} i.m. und eine Infusion von 1000 ml Sterofundin SKL^{R}. Mit liegender Infusion wurden sie in den Aufwachraum auf den Holzrost gelagert. Nach etwa 2 bis 3 Stunden war die Infusion eingelaufen, so daß die Kanüle entfernt werden konnte.

Die Hunde blieben in diesem Aufwachraum, in dem ihnen sofort Trinkwasser zur Verfügung stand, bis zum unauffälligen Verhalten. Wenn sie 12 Stunden nach der Operation noch nicht umherliefen, wurde ihnen durch mehrmaliges tägliches Ausführen Bewegung verschafft. Vom 1. bis einschließlich 6. postoperativen Tag erhielten die Tiere jeweils 1 Amp. Supracillin^{R} intramuskulär injiziert.

2.9 Tötung und Sektion.

Am 48. postoperativen Tag wurden die Hunde durch eine übergroße intravenöse Nembutal^{R}-Injektion getötet. Bei der anschließenden Sektion wurden beide Nieren, Leber mit Gallenblase und Ductus choledochus, Magen, Pankreas sowie je ein Stück Dünndarm und Colon zur histologischen Untersuchung entnommen. Die Organe wurden sofort in 4 % Formalin fixiert.

2.1o Untersuchungsschema

Wie aus der Abbildung 2 ersichtlich ist, unterteilten wir die Untersuchungen in ein kleines und ein großes Untersuchungsmuster.

Ein kleines Programm (Hämoglobin, Hämatokrit, Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin) wurde häufig (7 Tage und 1 Tag vor der Choledochusligatur, in den ersten 6 postoperativen Tagen täglich und schließlich in größeren Abständen) durchgeführt. Es wurde in etwa wöchentlichen Abständen durch die Bestimmung der Leukozyten im Blut, der Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit, den

Serum-Elektrolyten und -Enzymen, dem Blutzucker, dem Gesamt-Eiweiß und den Blutgasen ergänzt.

Bei einem vollständigen Untersuchungsgang (7 Tage vor, 6, 21 und 42 Tage nach dem Gallengangsverschluß) wurden insgesamt - einschließlich Urinstatus und Clearance-Untersuchungen - 28 Einzelpositionen bestimmt.

	7.	1.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	8.	10.	14.	21.	31.	37.	42.	46.
Hämoglobin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hämatokrit	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Leucocyten	x	x						x			x	x	x		x	
BSG	x	x						x			x	x	x		x	
Bilirubin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kreatinin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Elektrolyte	x	x						x			x	x	x		x	
Blutzucker	x	x						x			x	x	x		x	
Ges.-Eiweiß	x	x						x			x	x	x		x	
Blutgase	x	x						x			x	x	x		x	
Enzyme	x	x						x			x	x	x		x	
Urinbefund	x							x				x			x	
Clearance	x							x				x			x	
Gewicht	x	x						x		x	x	x	x	x	x	x

Abb. 2 : Übersicht über die vor und nach Legen eines extrahepatischen Gallengansverschlusses durchgeführten Untersuchungen.

2.11 Laboruntersuchungen.

Alle Blutuntersuchungen wurden mit Venenblut durchgeführt, das - abgesehen von den Clearance-Untersuchungen und der Operation - vormittags, also vor der täglichen Fütterung der Tiere, entnommen wurde.

Folgende Bestimmungen fanden Verwendung:

Hämoglobin: Bestimmung als Cyan-Hämoglobin nach BETGE und SAVELSBERG im Photometer "Eppendorf" nach (HINSBERG-LANG, 1957).

Hämatokrit: Verfahren nach van ALLEN mit 3000 Umdrehungen/min (Ecco-Quick). Die methodische Fehlerbreite beträgt ca. 2 % des Mittelwertes.

Leukozyten: Thomaezählkammer, methodische Fehlerbreite ± 5,2 %.

BSG: Bestimmung nach WESTERGREEN.

Bilirubin: Bestimmung des Gesamt-Bilirubins nach HENNING (1960).

Kreatinin: Bestimmung nach POPPER, MANDEL und MAYER (1960). Gemessen wurde gegen eine selbst hergestellte Standardlösung.

Elektrolyte: Bestimmung mittels des Flammenphotometers "Eppendorf" nach der Methode von HERRMANN und ALKEMADE (1960). Die methodische Fehlerbreite liegt für Calcium bei ± 2,5 %, für Kalium bei ± 1,7 % und für Natrium bei ± 1,1 % des Mittelwertes.

Blutzucker: Photometrische Bestimmung (GOD-Methode) nach Boehringer Mannheim.

Gesamt-Eiweiß: Photometrische Bestimmung mit dem Biuret-Reagenz (Methode nach WEICHSELBAUM, Vorschrift für das Photometer "Eppendorf").

Blutgase: Bestimmung von Standard-Bikarbonat und Base-Excess mit Hilfe des elektrophotometrisch bestimmten pH-Wertes in äquilibrierten Proben. Ablesung der Werte aus dem Astrup-Nomogramm (ASTRUP, 1957).

Serum-Enzyme: Bestimmung von GOT, GPT, alkalischer Phosphatase, GLDH und LDH mit dem Photometer "Eppendorf" mit Biochemica Testkombinationen nach Boehringer.

Harnzucker: Bestimmung mit Uristix^{R} (AMES-Schnellreagenz).

Harneiweiß: Bestimmung mit Uristix^{R} (AMES-Schnellreagenz).

Harnsediment: Zählkammer nach THOMAE.

Urobilinogen: Bestimmung mit EHRLICHS-Reagenz.

Bilirubin im Urin: Ictotest^{R} (AMES-Schnellreagenz)

Gewicht: Wiegen der Hunde mit Hilfe einer Dezimalwaage.

Bei den Clearance-Untersuchungen bestimmten wir die endogene Kreatininclearance (Methode wie oben) und die exogene Inulin- und Paraaminohippursäure-Clearance. Durchgeführt wurden 5 (mindestens jedoch 3) Clearance-Perioden, von denen für die spätere Berechnung der Mittelwert verwendet wurde.

Die Bestimmung des Inulin erfolgte nach WALSER, DAVIDSON und ORLOFF (1955), die der Paraaminohippursäure nach BRATTON und MARSHALL (1939).

Nach EKLUND und HALLBERG (1970) sowie nach EKLUND (170 a, 170 b, 170 c) sind bei der gewählten Infusionsgeschwindigkeit und Mannitolkonzentration weder Kreislauf noch Nierenüberlastungen zu erwarten.

2.12 Statistik

Die Einzelwerte der verschiedenen Messungen wurden zusammengestellt und der Mittelwert nach der Formel

$$M = \frac{\Sigma x}{n}$$

(M = Mittelwert; x = Einzelwert; n = Zahl der Einzelbestimmungen)
berechnet.

Die Streuung des Kollektivs ergab sich aus der Formel

$$S = \frac{\sqrt{(M-x)^2}}{n - 1}$$

Die Signifikanz prüften wir mit Hilfe des "Student-T-Tests", wobei wir $p < 0{,}05$ als deutlich unterschiedlich ansahen.

3. E R G E B N I S S E

3.1 Verhalten der Hunde während und nach der Clearance

Bei einer Nembutal^{R}-Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht, wie sie bei der präoperativen Clearance durchgeführt wurde, betrug die Schlafenszeit 6 bis 8 Stunden. Nach dieser Zeit waren die Hunde unruhig und zeigten noch eine erhebliche Schwäche in Bezug auf das selbständige Aufstehen und Umherlaufen. Ihnen gereichtes Wasser tranken sie jedoch in ausreichender Menge. Gleichzeitig war in den ersten Stunden nach der Clearance noch eine starke Diurese zu beobachten. 12 Stunden nach Narkosebeginn verhielten sich die Hunde unauffällig; sie nahmen Futter und Wasser in gewohnter Weise zu sich.

Während des Verschlußikterus erwies sich eine ausgesprochen zurückhaltende und niedrig dosierte Nembutal^{R}-Gabe für die Clearance-Untersuchung als erforderlich. Die präoperativ verwendete Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht mußte bereits bei der 6 Tage nach bestehendem Verschluß durchgeführten Clearance auf durchschnittlich 20 mg/kg Körpergewicht Nembutal^{R} reduziert werden. Obwohl die Gesamtmenge an Pentobarbital pro Kilogramm Körpergewicht um 1/3 niedriger lag, war die Schlaftiefe während der Untersuchung voll vorhanden.

Die für die Clearance am 42. Tage nach Legen des Gallengangsverschlusses erforderliche Nembutal^{R}-Dosis lag zwischen 10 und 15 mg/kg Körpergewicht.

Die Hunde schliefen während der gesamten Untersuchung fest; nur gelegentlich waren Nachinjektionen von 50 mg Nembutal^{R} als einmalige Dosis erforderlich. Eine Beeinflussung des Verhaltens der Tiere durch die einzelnen Clearance-Untersuchungen konnte während des gesamten Verlaufes nicht festgestellt werden. Die Hunde zeigten sich in ihrem Befinden gegenüber den Vortagen unverändert.

3.2 Postoperatives Allgemeinbefinden

Fünf von elf Hunden zeigten schon am 1. postoperativen Tag ein gutes Allgemeinbefinden. Sie liefen selbständig umher, wobei bereits einige sogar sehr lebhaft waren. Auch im weiteren postoperativen Verlauf stellten wir bei diesen fünf Hunden keine Verschlechterung des Zustandes fest.

Sechs Hunde waren in den ersten Tagen nach der Operation merklich in ihrem Befinden beeinträchtigt. Sie bewegten sich wenig, standen unaufgefordert kaum auf und erweckten insgesamt einen müden und schwachen Eindruck. Von ihnen kamen vier Hunde vorzeitig durch auftretende Komplikationen ad exitum; die übrigen zwei Hunde überlebten die gesamte postoperative Zeitspanne. Einer von ihnen hatte sich nach drei Wochen erholt und zeigte außer einer extremen Abmagerung keine Auffälligkeiten mehr. Der andere verschlechterte sich aber vom 20. postoperativen Tag an in seinem Befinden ständig. In den letzten Tagen war er so schwach, daß er nicht mehr allein laufen konnte.

Bei allen Hunden wurde bereits am 2. postoperativen Tag ein Sklerenikterus sichtbar, der während des gesamten Versuchsverlaufes bestehen blieb.

3.3 Flüssigkeitsaufnahme postoperativ

Im allgemeinen tranken die Hunde am 1. postoperativen Tag reichlich, während sich dann in den folgenden Tagen die Flüssigkeitsaufnahme normalisierte. Nur zwei Hunde tranken am 1. postoperativen Tag sehr wenig; ein Hund verweigerte die Flüssigkeitsaufnahme sogar ganz. Aber auch diese drei Hunde tranken in der Folgezeit wieder normale Mengen.

3.4 Nahrungsaufnahme

Am Tag nach der Operation nahmen nur drei Hunde etwas Futter zu sich, während die Mehrzahl erst am 3. postoperativen Tag wieder zu fressen begann. Ein Hund verweigerte bis zum 5. postoperativen Tag feste Nahrung.

Bei sechs Hunden war die Nahrungsaufnahme während der ganzen postoperativen Phase vermindert. Sie fraßen zwar regelmäßig, aber nur kleine Portionen. Vier Hunde nahmen während der ersten 3 Wochen normal große Futtermengen auf. Allerdings fraßen sie im weiteren Versuchsverlauf wieder schlechter.

3.5 Stuhl und Urin

Alle Hunde schieden postoperativ regelmäßig normale Mengen Urin aus. Ab 2. postoperativen Tag bestand bei allen Hunden eine dunkelbraune Verfärbung des Urins.

Mit Ausnahme von zwei Hunden, bei denen der Stuhlgang während des ganzen postoperativen Verlaufes regelmäßig war, litten alle übrigen Hunde nach der Operation vorübergehend unter einer Obstipation. Es dauerte in der Regel 5 bis 10 Tage, ehe es postoperativ zur ersten Defäkation kam. Vom 2. bis 3. Absetzen an wurde der Kot acholisch und klebrig.

In zwei Fällen waren die Hunde etwa vom 3. bis 16. bzw. 20. Tag obstipiert. Bei vier Hunden wurde der Stuhlgang erst regelmäßig, nachdem rektal ein 1xKlysma^{R} verabreicht worden war. Durchfälle traten nicht auf; lediglich drei Hunde hatten kurzzeitig etwas dünnflüssigeren Stuhl.

Zwei Hunde (V, VI), die vorzeitig ad exitum kamen, setzten ante finem Teerstühle ab. Dies erfolgte im Anschluß an die Clearance-Untersuchung am 21. postoperativen Tag. Bei einem Hund fand sich zwischenzeitlich vom 20. postoperativen Tag an Blut im Stuhl. Dieser Hund überlebte jedoch die gesamte Versuchsdauer.

3.6 Wundheilung

Drei von elf Hunden wiesen eine völlig reizlose Wundheilung auf. Die Fäden konnten am 10. postoperativen Tag gezogen werden. Bei sechs Hunden entwickelte sich post operationem am 2. bis

3. Tag ein subcutan gelegenes Serom, welches sich in 4 Fällen spontan zurückbildete; der Wundheilungsverlauf war in diesen 4 Fällen weiterhin ungestört. In 2 Fällen kam es zu einer Infizierung des Seroms und zu einer Hautdehiszenz. Bei einem Hund erstreckte sich die Hautdehiszenz über die gesamte Wundlänge; sie wurde durch eine Sekundärnaht verschlossen. Danach erfolgte der weitere Wundheilungsverlauf ohne lokale Therapie komplikationslos. Am 21. postoperativen Tag waren sämtliche Wunden reizlos verheilt.

3.7 Verlorene Hunde

Zwei Hunde (V und VI) kamen durch Narkosekomplikationen ad exitum.Ein weiterer Hund (VII) starb am 3. postoperativen Tag durch eine intraabdominelle Blutung. Ein Hund (X) wurde am 8. postoperativen Tag getötet, nachdem sich sein Zustand durch eine nicht zu beherrschende Sickerblutung so verschlechtert hatte, daß er nicht mehr allein aufstehen konnte und eine Anurie entwickelte.

3.8 Ergebnisse der Sektion

Bei 9 auswertbaren Sektionen fanden sich in allen Fällen grünlich verfärbte Organe. Die Gallengänge waren stark aufgestaut und der D. choledochus maximal erweitert. Die Ligatur des D. choledochus war überall intakt. Demgegenüber war der nur mit einem Zwirnfaden unterbundene D. cysticus in 6 Fällen für eine dünne Kanüle durchgängig; entsprechend wurde hier die Gallenblase gestaut und mit einem zähflüssigem dunkelgrünem Sekret gefüllt gefunden.

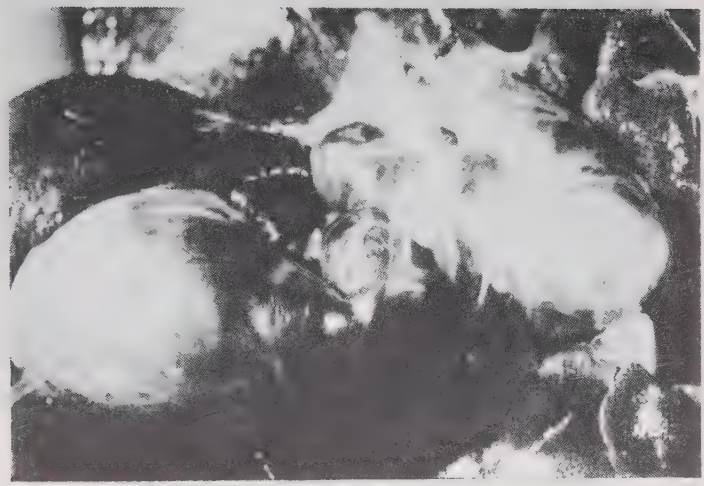

Abb. 3 : Leberpaket bei der Sektion von Hunden 6 Wochen nach Legen eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses.

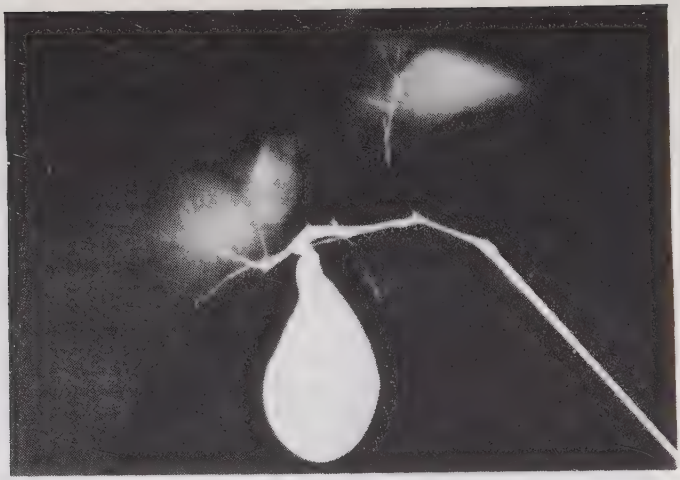

Abb. 4 a und b : Röntgendarstellung der Gallenwege vor und nach Legen eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses beim Hund.

Abb. 4 a zeigt die Verhältnisse vor der Operation Das Kontrastmittel wurde in den D. coledochus eingespritzt. Die Gallengänge sind zart, die Gallenblase füllt sich als scharf begrenztes, birnenförmiges Gebilde an.

Abb. 4 b zeigt die Verhältnisse 6 Wochen nach der Operation. Auch hier erfolgte wieder eine Einspritzung des Kontrastmittels in den D. choledochus. Er findet sich ebenso wie die D. hepatici stark erweitert. Die Gallenblase stellt sich nicht dar.

In 3 Fällen fand sich in der Bauchhöhle Ascites (Hund VIII: 1500 ml; Hund XIII: 2500 ml; Hund XVII: 200 ml), der bei Hund XIII ausgesprochen trüb, bei den beiden anderen Tieren dagegen klar war. In einem Fall (Hund XIII) war der Magen stark erweitert und mit einem wässrigen Sekret mit schwarzen Blutbeimengungen gefüllt. In diesem und in 5 weiteren Fällen war die Magenschleimhaut mit zahlreichen kleinen, bis stecknadelkopfgroßen, leicht eingesunkenen dunkelrot bis schwarzen Flecken übersät,

was dem makroskopischen Befund nach als haemorrhagische Gastritis aufgefaßt wurde. Im Darm fand sich bei zwei von diesen sechs Hunden Blutkoagula bzw. Teerstuhl. Die Nieren erschienen makroskopisch unauffällig, nur in einem Fall (XIII) war die linke Niere stark geschrumpft.

3.9 Gewicht:

Das Verhalten des mittleren Körpergewichtes während der gesamten Beobachtungszeit über 7 Wochen ist aus der Abbildung 5 zu ersehen.

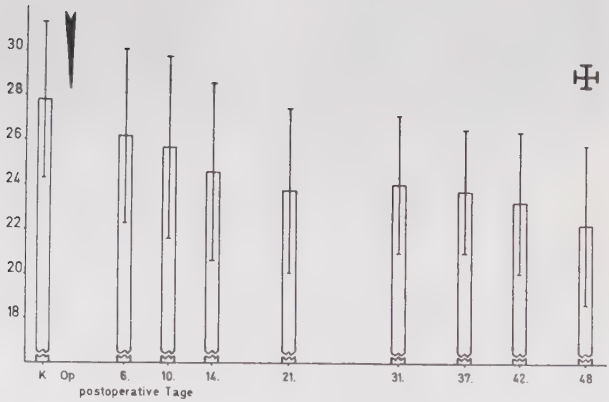

Abb. 5: Mittleres Körpergewicht bei Hunden vor und nach extrahepatischem Gallengangsverschluß.

Insgesamt war ein Abfall auf 80 % des Ausgangsgewichtes festzustellen, der sich als eindeutig erwies ($P < 0,05$). In den ersten 3 Wochen erfolgte ein schneller Gewichtsverlust um 14 % des Ausgangswertes, während in der zweiten Verlaufshälfte die Reduktion weniger stürmisch verlief.

Die Abbildung 6 zeigt das Verhalten des Körpergewichtes bei Hund XI.

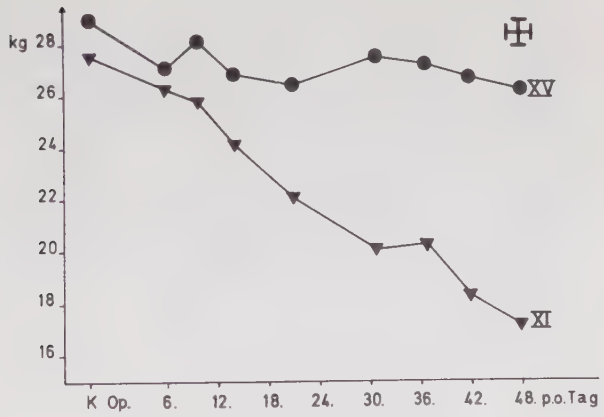

Abb. 6: Verhalten des Körpergewichtes bei zwei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.

Hier wurde der größte Gewichtsverlust auf 62 % des Ausgangsgewichtes beobachtet. Weiterhin ist aus dieser Abbildung das Gewichtsverhalten des Hundes XV zu ersehen, bei dem während des 7-wöchigen Bestehens des Verschlußikterus die ge-

ringste Gewichtsabnahme zu verzeichnen war. Dieser Hund brachte bei Versuchsende immer noch 93,1 % seines ursprünglichen Gewichtes auf die Waage.

3.1o Blutchemische Untersuchungen:

3.1o.1 Hämoglobin

Das Hämoglobin zeigte im postoperativen Verlauf über 46 Tage einen deutlichen Abfall um 2,4 g%. Interessant ist, daß das Absinken der Werte in den ersten 14 Tagen mit 1,2 g% ebenso groß ist, wie in den weiteren 32 Tagen. Ein signifikanter Abfall des Hämoglobins ergab sich erst nach dem 21. postoperativen Tag ($P < 0{,}02$). Zu diesem Zeitpunkt war es bei einer in der Tabelle nicht berücksichtigten Zwischenkontrolle um insgesamt 2,1 g% auf 14,2 g% abgesunken. Einzelheiten sind aus der Tabelle 1 ersichtlich.

		postoperative Tage:												
	K	1.	2.	3.	4.	5.	6.	8.	10.	14.	21.	31.	37.	42.	46.
Hb x	16,3	15,4	15,7	15,1	16,5	16,1	15,3	15,2	15,5	15,1	15,3	13,5	14,0	13,9	13,3
±s	1,6	1,7	2,5	1,7	2,1	1,6	2,3	1,4	1,2	2,0	0,9	3,1	2,8	2,9	3,6
Htk x	48,5	49	46	48	49	48	42	46	46	46	45	40	44	40	41
±s	4,5	5,8	6,6	5,4	4,3	3,3	6,0	3,1	3,7	3,9	5,6	9,3	8,2	9,7	10,3
n	12	11	11	9	10	9	9	7	7	9	9	7	7	7	5

Tab.1: Verhalten von Hämoglobin und Hämatokrit bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.
Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

3.1o.2 Hämatokrit:

In den ersten 5 postoperativen Tagen änderte sich der Hämatokrit praktisch nicht, wie die Tabelle 1 zeigt. Ein geringes Absinken um 3,0 Vol% blieb in der Zeit vom 6. bis zum 21. postoperativen Tag bestehen, danach kam es nochmals zu einem Abfall um insgesamt 8,5 Vol% am 42. postoperativen Tag gegenüber den präoperativen Werten. Der Rückgang um insgesamt 17,4 Vol% ist echt ($P < 0,02$).

3.1o.3 Leukozyten im Serum:

Im postoperativen Verlauf war eine geringe Leucocytose zu beobachten, die zwischen dem 14. und 31. postoperativen Tag ein Maximum erreichte. Nach den in Abbildung 7 erfaßten Messungen scheint das Maximum jedoch um den 14. postoperativen Tag zu liegen ($P < 0,01$). Im weiteren Verlauf zeichnete sich trotz des noch deutlich erhöhten Wertes von 16 500 Leukozyten/mm^3 am 31. postoperativen Tag ($P < 0,1$) ein deutlicher Rückgang ab. Am 42. postoperativen Tag lagen bereits wieder Normalwerte vor.

3.1o.4 Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit:

Die Abbildung 7 zeigt, daß die BSG im gesamten Versuchsverlauf über 7 Wochen deutlich erhöht war. Zwar lag die größte Beschleunigung am 14. postoperativen Tag vor, und es war eine deutlich rückläufige Tendenz in den weiteren Wochen zu beobachten, doch bestand auch am 42. postoperativen Tag noch keine Normalisierung.

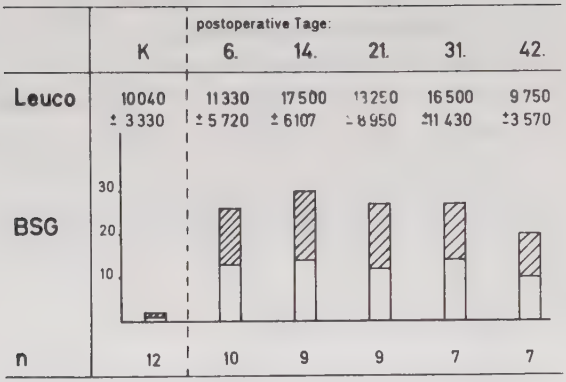

Abb. 7 : Verhalten von Leucocyten im Serum und Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.
Angegeben sind bei den Leucocyten der Mittelwert und die Streuung des Kollektivs.

3.1o.5 Bilirubin im Serum:

Das Serum-Bilirubin stieg von einem Kontrollwert von 0,2 mg% bereits in den ersten 24 Stunden nach der Choledochusligatur auf 3,4 mg% an. Dieser steile Anstieg setzte sich bis zum 6. postoperativen Tag fort. Nach dieser Zeit ergaben sich nur noch geringe Schwankungen um einen Serumspiegel von etwa 9 mg%, wie die Abbildung 8 zeigt.

Die höchste beobachtete Bilirubin-Konzentration fand sich bei Hund XIV mit Werten zwischen 14,0 und 16,4 mg% vom 21. bis zum 42. postoperativen Tag. Die niedrigste Serum-Bilirubin-Konzentration bestand bei Hund IX. Bei ihm stieg das Bilirubin innerhalb von 2 Tagen auf 4,0 mg% und zeigte im weiteren Verlauf nur noch geringe Schwankungen.

Bei sämtlichen Hunden erfolgte 2 Tage nach der am 6. postoperativen Tag durchgeführten Clearanceuntersuchung ein Abfall der Serum-Bilirubin-Konzentration. Der stärkste Rückgang wurde bei Hund XV beobachtet. Hier fiel das Bilirubin von 12,0 mg% auf 7,0 mg% und stellte sich am 10. postoperativen Tag wieder auf ein Niveau um 12,0 mg% ein.

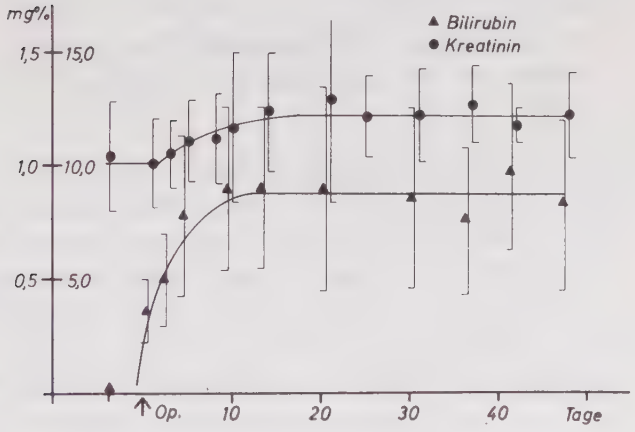

Abb. 8: Verhalten von Serum-Bilirubin und Serum-Kreatinin bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.

3.1o.6 Kreatinin im Serum:

Das Serum-Kreatinin stieg von einem präoperativen Wert von 1,03 mg% in den ersten Tagen rasch an und erreichte am 6. postoperativen Tag einen höchsten Wert von 1,38 mg%. Wie die Abbildung 8 zeigt, stellte sich dann im weiteren Versuchsverlauf eine Konzentration von 1,25 mg% ein, um die nur noch geringe Schwankungen erfolgten. Unmittelbar nach der am 6. postoperativen Tag erfolgten Clearance-Untersuchung mit osmotischer Diurese war ein deutlicher Abfall des Mittelwertes auf 1,14 mg% festzustellen, der jedoch in den folgenden 12 Tagen wieder ausgeglichen wurde.

3.1o.7 Serum-Elektrolyte:

Das Verhalten der Serum-Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium zeigt die Tabelle 2.

		postoperative Tage:				
	K	6.	14.	21.	31.	42.
Na	151,5 ± 4,3	145,0 ± 8,5	141,0 ± 7,0	140,0 ± 8,0	142,0 ± 10,6	143,0 ± 8,5
K	4,2 ± 0,4	3,9 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,2
Ca	5,7 ± 0,7	5,0 ± 0,4	5,2 ± 0,2	5,1 ± 0,4	5,3 ± 0,7	5,7 ± 0,6
n	12	9	9	9	7	7

Tab. 2: Verhalten der Serum-Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß. Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

Das Natrium zeigte bereits am 6. postoperativen Tag einen geringfügigen Abfall, der bis zum 21. postoperativen Tag noch zunahm. Die Abnahme um 7,5 % des Ausgangswertes am 21. postoperativen Tag ist echt ($P < 0,01$). Am 42. postoperativen Tag war wieder ein Anstieg auf 143,0 mval/l zu sehen.

Das Kalium im Serum änderte sich in dem ganzen 7-wöchigen Verlauf nicht. Die geringen Schwankungen der Meßwerte liegen noch innerhalb der Fehlerbreite der Einzelmessungen.

Bereits kurze Zeit nach der Choledochusligatur kam es zu einer Verringerung des Serum-Calciums von 5,7 mval/l auf 5,0 mval/l am 6. postoperativen Tag ($P < 0,02$). Im weiteren Versuchsverlauf bestand jedoch eine deutlich ansteigende Tendenz, so daß am 42. postoperativen Tag wieder ein normaler Calcium-Wert vorlag.

3.1o.8 Blutzucker:

Wie die Tabelle 3 zeigt, bestand im postoperativen Verlauf ständig eine geringe Erhöhung des Blutzuckers, wobei der Mittelwert am 31. postoperativen Tag um 20,5 mg% über dem Kontrollwert lag ($P < 0,001$). Danach erfolgte jedoch wieder ein rascher Rückgang, so daß am 42. postoperativen Tag praktisch keine Änderung gegenüber dem Ausgangswert mehr bestand.

	K	postoperative Tage: 6.	14.	21.	31.	42.
Blut-zucker	58,0 ±6,2	63,3 ±7,6	60,0 ±6,3	66,0 ±19,6	78,5 ±13,4	61,0 ±3,3
n	12	9	9	9	6	6

Tab. 3 : Das Verhalten des Blutzuckers bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.
Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

3.1o.9 Gesamteiweiß:

Die Tabelle 4 läßt erkennen, daß der Mittelwert am 6. postoperativen Tag leicht unter dem Ausgangswert liegt. Eine wirkliche Verringerung des Gesamteiweißes während des Verschlußikterus trat jedoch nicht ein, da die Unterschiede noch innerhalb der Streuung liegen.

	K	postoperative Tage: 6.	14.	21.	31.	42.
Gesamt-Eiweiß	7,0 ±0,6	6,5 ±0,6	6,5 ±1,4	6,7 ±0,5	7,0 ±0,4	6,6 ±0,4
n	12	9	9	9	7	7

Tab. 4: Verhalten des Gesamteiweiß im Serum bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.
Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

3.1o.1o Blutgase:

Das Verhalten des Standard-Bicarbonats und des Base-Excess während der Zeit des Verschlußikterus ist aus untenstehender Tabelle ersichtlich. Abweichungen des Standard-Bicarbonats von dem Kontrollwert von 22,2 mval/l waren während des gesamten Zeitraumes nicht festzustellen.

Die Stoffwechsellage mit einem negativen Base-Excess von - 2,41 mval/l blieb ebenfalls im gesamten Verlauf praktisch konstant bestehen. Die geringe Änderung im Basen-Überschuß am 14. postoperativen Tag erwies sich als rein zufällig ($P < 0,2$).

	K	postoperative Tage: 6.	14.	21.	31.	42.
Standard-Bicarbonat	22,2 ±1,29	21,9 ±1,95	23,5 ±2,34	22,3 ±1,74	22,2 ±2,57	22,2 ±2,69
Base-Excess	-2,14 ±2,06	-2,88 ±2,40	-0,62 ±2,62	-2,60 ±2,00	-2,28 ±3,27	-1,87 ±2,80
n	8	6	6	7	7	6

Tab. 5: Verhalten von Standard-Bicarbonat und Base-Excess bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.
Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

3.1o.11 Serum-Enzyme:

Tabelle 6 und die Abbildungen 9 und 10 zeigen, daß die Serum-Enzyme nach der Choledochusunterbindung mit Ausnahme der Lactat-Dehydrogenase (LDH) im Vergleich zu den Kontrollwerten stark erhöht waren. Besonders die Glutamat-Pyruvat-Transamninase und die Alkalische Phosphatase zeigten diese Tendenz sehr deutlich.

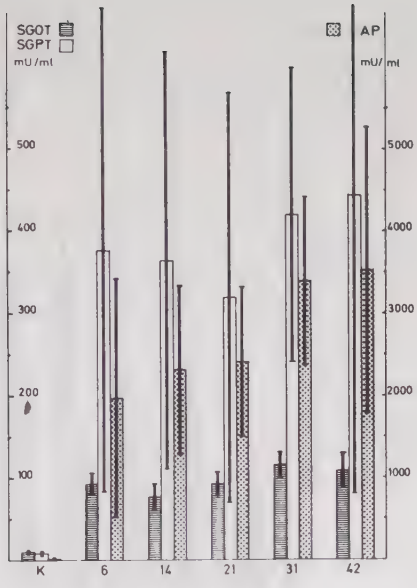

Abb. 9: Verhalten der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, der Glutamat-Pyruvat-Transaminase und der Alkalischen Phosphatase bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.

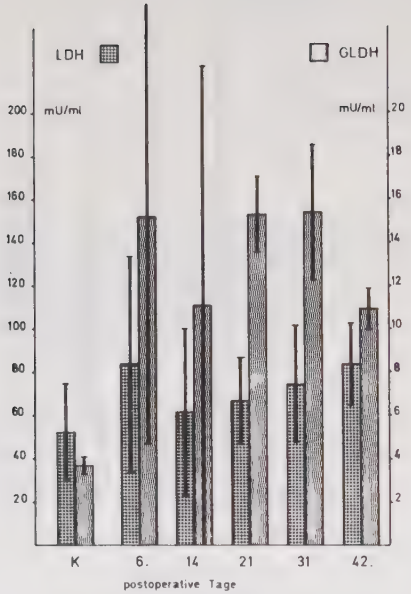

Abb. 10: Verhalten von Lactat-Dehydrogenase und Glutamat-Dehydrogenase bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminose (SGOT) :
Die SGOT stieg nach der Choledochusligatur rasch von 10,1 mU/ml auf 92,4 mU/ml am 6. postoperativen Tag an und zeigte danach nur noch geringe Schwankungen ($P < 0,001$). Zwar erfolgte am 14. postoperativen Tag ein Rückgang der mittleren Aktivität auf 76,5 mU/ml, doch folgte bald ein neuer Anstieg auf über 100 mU/ml. Einzelheiten sind aus der Tabelle 6 und der Abbildung 9 zu ersehen.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) :
Von einem Kontrollwert von 8,7 mU/ml stiegen die Aktivitäten der SGPT schon am 6. postoperativen Tag auf 376,0 mU/ml an ($P < 0,001$). Über weitere 2 Wochen hielten sie sich etwa auf diesem Niveau und erreichten in der zweiten Versuchshälfte am 42. postoperativen Tag eine mittlere Aktivität von 444,0 mU/ml. Einzelheiten für das Verhalten dieses Enzyms sind ebenfalls aus der Tabelle 6 und der Abbildung 9 ersichtlich.

Alkalische Phosphatase (AP) :
Die Aktivität der AP nahm während der gesamten Versuchsdauer ständig zu. Nach einem steilen Anstieg wurden am 6. postoperativen Tag 1965,0 mU/ml gemessen. Hierauf erhöhten sich die Werte bis zum 21. postoperativen Tag langsamer bis auf 2410,0 mU/ml und nun erfolgte noch einmal eine stärkere Erhöhung bis auf 3400,0 mU/ml am 31. postoperativen Tag. Bei Versuchsende lag die Aktivität über 3500 mU/ml. Einzelheiten zeigen auch hier die Tabelle 6 und die Abbildung 9.

		postoperative Tage:				
	K	6.	14.	21.	31.	42.
SGOT	10,1 ± 1,6	92,4 ±13,4	76,5 ±16,1	92,0 ±14,9	116,0 ±15,8	108,0 ±20,0
SGPT	8,7 ± 2,0	376,0 ±284,4	364,0 ±256,4	319,0 ±251,2	420,0 ±180,4	444,0 ±313,4
AP	18,6 ± 9,7	1965,0 ±1455,0	2307,0 ±1034,6	2410,0 ±920,6	3400,0 ±1034,2	3525,0 ±1775,3
LDH	52,2 ±22,5	83,8 ±50,2	61,8 ±38,7	66,7 ±20,1	74,2 ±27,2	83,4 ±19,2
GLDH	0,4 ± 0,4	15,2 ±10,5	11,1 ±11,2	15,3 ±1,8	15,4 ±3,1	10,9 ±1,0
n	12	10	9	9	7	7

Tab. 6: Aktivitäten der Enzyme SGOT, SGPT, AP, LDH und GLDH bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß. Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

Lactat-Dehydrogenase (LDH) :

Aus Abbildung 10 und Tabelle 6 wird deutlich, daß dieses Enzym nur sehr geringe Aktivitätserhöhungen nach dem Gallengangsverschluß zeigte. Zwar war am 6. postoperativen Tag eine Erhöhung des Mittelwertes von 52,2 mU/ml auf 83,8 mU/ml festzustellen, doch nahm gleichzeitig auch die Streuung des Kollektivs zu. Am 14. postoperativen Tag war der Serumspiegel wieder abgesunken. Nach einem erneuten Ansteigen erreichte die LDH am 42. postoperativen Tag eine mittlere Aktivität von 83,4 mU/ml bei einer dem Kontrollwert vergleichbaren Streuung.

Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) :

Die Aktivität dieses Enzyms im Serum erhöhte sich nach der Operation auf 15,2 mU/ml. Bei der weiteren Kontrolle am 14. postoperativen Tag lag der Mittelwert mit 11,1 mU/ml niedriger, doch erfolgten dann ein erneuter Anstieg mit nur noch geringer Streuung. Rechnerisch war der erste postoperative Wert gegenüber der Kontrolle trotz großer Streuung sehr deutlich ($P < 0,01$).

Das Verhalten der Serum-Enzyme zueinander verdeutlicht die Tabelle 7. Der Quotient aus SGOT und SGPT sank postoperativ von 1,15 auf 0,25 und blieb während des gesamten Verlaufes etwa in dieser Größenordnung. Hieraus wird deutlich, daß die Glutamat-Transaminase um das 4,5-fache stärker angestiegen war. Dieses Verhältnis änderte sich nicht mehr. Beim Quotienten aus den Transaminasen und der Glutamat-Dehydrogenase wurde postoperativ zunächst ein Abfall von 51,00 auf 34,00 beobachtet. Der Quotient blieb bis zum 31. postoperativen Tag in dieser Größenordnung, glich sich jedoch 6 Wochen nach der Operation wieder dem Ausgangswert an. Damit war die GLDH zunächst stärker als die Transaminasen angestiegen, doch bestand am 42. postoperativen Tag wieder eine gleiche Relation wie präoperativ unter den Enzymen, wenn auch mit wesentlich höheren Werten. Der Quotient aus der Lactat-Dehydrogenase und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase fiel nach der Operation fast auf 1/30 des Ausgangswertes. Auch hieraus wird deutlich, daß wohl die SGPT eine starke Zunahme der Aktivität zeigte, nicht aber die LDH. Der Quotient aus

Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Alkalischer Phosphatase sank postoperativ auf etwa die Hälfte ab und erreichte erst in der dritten Woche nach der Choledochusligatur einen konstanten Wert. Die Alkalische Phosphatase stieg also bis zum 21. postoperativen Tag stärker als die SGPT an und in den nächsten drei Wochen in gleichem Verhältnis.

	K	postoperative Tage: 6.	14.	21.	31.	42.
GOT/GPT	1,15	0,25	0,21	0,29	0,28	0,24
$\frac{GOT+GPT}{GLDH}$	51,00	34,00	39,90	26,90	34,80	50,60
LDH/GPT	5,97	0,26	0,17	0,21	0,18	0,19
GPT/AP	0,47	0,19	0,16	0,13	0,12	0,13

Tab. 7: Verhältnis der Serum-Enzyme zueinander bei Hunden mit extrahepatischem Gallengangsverschluß.

3.1o.12 Urinbefunde :

Eiweiß:

Während der ganzen Versuchsdauer schieden die Hunde ständig etwa 30 mg% Eiweiß im Urin aus. Diese Proteinurie bestand auch präoperativ in gleicher Höhe. Eine geringe Abweichung von diesen Werten ließ sich nur bei zwei Hunden feststellen. Ein Hund hatte präoperativ und auch noch am 6. postoperativen Tag einen Urineiweißgehalt von 100 mg%, der jedoch am 21. postoperativen Tag auf 30 mg% abgesunken war und bis zum Versuchsende so niedrig blieb. Bei einem zweiten Hund zeigte sich am 42. postoperativen Tag ein Eiweißanstieg auf 100 mg%, während er zuvor wie die anderen Hunde ständig 30 mg% ausgeschieden hatte.

Zucker:

Während der gesamten Versuchsdauer ließ sich bei keinem Hund und zu keinem Zeitpunkt eine Zuckerausscheidung im Urin feststellen.

Leukozyten:

Bei den weiblichen Hunden konnte die Leukozytenzahl im Urin nicht bestimmt werden, weil in allen Proben eine Mikrohämaturie vorlag. Auch bei den Rüden war dies häufig der Fall.

Bei den übrigen auswertbaren Proben fanden sich Werte von 5 - 45 Leukozyten/mm^3 Urin. Bei einem Hund lagen die Leukozytenzahlen ständig um oder etwas über 100/mm^3. Ein zweiter Hund zeigte postoperativ einen Anstieg von 20 auf 140 Leukozyten/mm^3. Dieser Wert war jedoch schon am 21. postoperativen Tag nicht mehr zu beobachten. Vom 21. postoperativen Tag bis zum Versuchsende

lagen bei diesem Hund die Leukozytenzahlen im Urin bei 45/mm^3.

Bilirubin:
Präoperativ wurde, mit Ausnahme eines Hundes, bei dem geringe Bilirubinspuren im Urin nachgewiesen werden konnten, von den Hunden kein Bilirubin im Urin ausgeschieden. Postoperativ stieg die Bilirubinausscheidung sofort steil an. Die Hunde zeigten bis zum Versuchsende einen ständigen Anstieg der Urin-Bilirubinkonzentration. Bei sechs Hunden war zunächst ein Anstieg der Urin-Bilirubinkonzentration auf maximal 70 mg% zu verzeichnen, aber nach dem 6., spätestens nach dem 21. postoperativen Tag wurde wieder ein allmähliches Absinken auf niedrigere Werte gefunden.

Urobilinogen:
Bei normaler präoperativer Urobilinogenausscheidung im Urin wurde postoperativ in keinem Fall mehr Urobilinogen im Harn nachgewiesen.

Kreatinin:
Bis auf eine Ausnahme war am Ende des Versuches die Urin-Kreatininkonzentration bei allen Hunden deutlich, z.T. weit über 50 % gegenüber den präoperativen Werten herabgesetzt.

3.1o.13 Clearance-Ergebnisse :

Urinflow:
Die bei den Clearance-Untersuchungen durch 10 %ige Mannit-Infusion hervorgerufene Diurese betrug bei den präoperativen Kontrollen im Mittelwert 16,8 ml/min. Auch nach der Operation änderte sich dieser Befund in den ersten drei

Wochen praktisch nicht: er betrug am 21. postoperativen Tag 16,1 ml/min (= 92 % des Ausgangswertes). Bei einer weiteren Bestimmung am 42. postoperativen Tag fand sich dann jedoch ein Rückgang des Mittelwertes auf 12,6 ml/min. Im Vergleich zur präoperativen Clearance bedeutet das einen Abfall um 25 %, der sich auch rechnerisch bestätigen ließ ($P < 0,05$). Einzelheiten sind aus der Tabelle 8 zu entnehmen; einen Überblick gibt die Abbildung 11.

	K	postoperative Tage: 6.	21.	42.
V (ml/min)	16,8 ± 2,0	17,5±5,6	16,1±4,5	12,6±4,2
C_{In} (ml/min)	102,6± 34,5	80,4±30,2	84,9±19,6	66,5±23,5
C_{PAH} (ml/min)	139,8± 42,9	103,9±37,3	110,4±22,5	89,6±38,3
C_{PAH}/C_{In}	1,43± 0,26	1,33 ± 0,19	1,32 ± 0,12	1,39 ± 0,29
n	8	8	7	7

Tab. 8: Urinflow(V), Inulin-Clearance (C_{In}), PAH-Clearance (C_{PAH}) und Quotient aus PAH-Clearance und Inulin-Clearance vor und nach Legen eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses beim Hund. Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

Die stärkste Einschränkung des Urinflows fand sich bei Hund XIII; am 42. postoperativen Tag betrug der Urinflow nur noch 38,4 % des Ausgangswertes. Die größte Abweichung vom Kontrollwert nach oben wurde bei Hund XV beobachtet. Bei einem Ausgangsvolumen von 18,1 ml/min bestand nach 6 Wochen Gallengangsverschluß noch ein Urinflow von 17,8 ml/min; das entspricht 98,4 % des Ausgangswertes. Über die Einschränkung des Urinflows bei den anderen Hunden am 42. postoperativen Tag gibt die Tabelle 9 Auskunft.

Hund	V	C_{In}	C_{Kr}	C_{PAH}
VIII	70,4	37,5	45,1	40,1
IX	80,5	60,9	71,8	115,8
XI	81,0	66,2	53,9	48,5
XIII	38,4	61,6	31,5	54,8
XIV	45,6	44,8	33,5	36,8
XV	98,4	80,3	99,2	79,8
XVII	89,6	117,2	41,9	73,6

Tab. 9: Einschränkung des Urinflows (V), der Inulin-Clearance (C_{In}) der Kreatinin-Clearance (C_{Kr}) und der PAH-Clearance (C_{PAH}) am 42. Tag nach Legen eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses beim Hund in Prozent des Ausgangswertes.

Innerhalb der einzelnen Clearance-Untersuchungen war die Urinausscheidung nicht konstant. Von Periode zu Periode fand sich eine Zunahme. Im Vergleich zwischen erster und fünfter Periode einer vollständigen Clearance-Untersuchung betrug die Diuresesteigerung vor der Choledochusligatur 7,6 ml/min im Mittelwert (sh. Tabelle 10). Während des Verschlußikterus fand sich am 21. und 42. postoperativen Tag ein geringerer Anstieg von 5,6 bzw. 5,7 ml/min. Die stärkste Zunahme der Diurese bestand bei Hund XV, die geringste bei Hund IX.

Hund	K	postoperative Tage: 6.	21.	42.
VIII	6,8	8,5	7,3	8,1
IX	7,8	4,0	4,2	4,2
X	9,2	0,7		
XI	6,9	6,9	4,8	4,4
XIII	6,9	9,7	5,3	2,4
XIV	7,6	7,0	2,9	5,7
XV	6,5	11,2	8,6	10,1
XVII	9,0	3,6	6,0	4,9
$\bar{x}$	7,6±1,0	6,5±3,5	5,6±1,9	5,7±2,6

Tab. 10: Zunahme des Urinflows zwischen erster und fünfter Periode einer Clearance-Untersuchung vor und nach Legen eines extrahepatischen Gallengansverschlusses beim Hund. Angegeben sind die Absolutwerte bei den Einzelhunden, die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

Kreatinin-Clearance:

Bei der Kreatinin-Clearance wurde, wie aus Abbildung 11 hervorgeht, ein Kontrollwert von 87,8 ± 17,4 ml/min bestimmt. Nach einer Reduktion auf 60,2 ± 18,4 ml/min bei der ersten postoperativen Untersuchung am 6. Tag schien sie sich zunächst auf dieser Höhe zu halten; am 21. postoperativen Tag wurde sogar eine Verbesserung um 4,8 % auf 63,0 ± 12,3 ml/min festgestellt. Im weiteren Versuchsverlauf fand sich dann allerdings wieder eine Verminderung auf 50,0 ± 24,3 ml/min am 42. postoperativen Tag. Dies bedeutet im Vergleich zur Kontrolle präoperativ einen Rückgang um 43 % ($P < 0,01$).

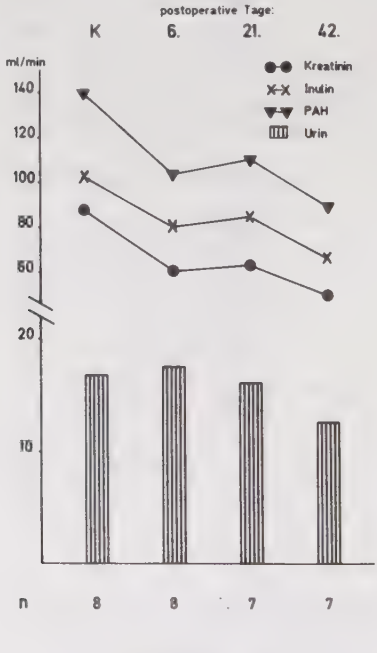

Abb. 11: Verhalten von PAH-Clearance, Inulin-Clearance, Kreatinin-Clearance und Urinflow vor und nach Legen eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses beim Hund.

Hund XIII und Hund XVII zeigten bei der Kreatinin-Clearance eine ständige Verschlechterung von Untersuchung zu Untersuchung. Die Clearance für Kreatinin fiel bei Hund XVII von einem Kontrollwert von 94,3 ml/min am 6. Tag nach der Choledochusunterbindung auf 72,0 ml/min ab. Weitere zwei Wochen später betrug sie nur noch 63,6 ml/min und am 42. postoperativen Tag noch 39,5 ml/min. Das entspricht nur noch 41,9 % des Ausgangswertes (sh. auch Tabelle 9).

Die stärkste Einschränkung überhaupt wurde bei Hund XIII gefunden. Sein erster Wert lag mit 65,5 ml/min unter dem präoperativen Mittelwert des Kollektivs. Bei der ersten postoperativen Untersuchung betrug die Kreatinin-Clearance noch 43,5 ml/min, bei der zweiten 37,0 ml/min. Die letzte Bestimmung am 42. postoperativen Tag zeigte dann eine Einschränkung auf 20,6 ml/min, entsprechend 31,5 % des Ausgangswertes (sh. auch Tabelle 9).

In Bezug auf die Kreatinin-Clearance tolerierte Hund XV den Gallengangsverschluß am besten. Von 89,8 ml/min präoperativ erfolgte eine Einschränkung um 12 % auf 69,9 ml/min am 6. postoperativen Tag. Während sich am 21. postoperativen Tag mit 71,1 ml/min noch nicht viel geändert hatte, erreichte dieses Tier am 42. postoperativen Tag mit 89,1 ml/min seinen Ausgangswert zu 99,2 % wieder (sh. Tabelle 9).

Inulin-Clearance:

Wie aus Tabelle 8 und Abbildung 9 hervorgeht, zeigte die Inulin-Clearance einen ähnlichen Verlauf wie die Kreatinin-Clearance. der präoperativ gefundene Mittelwert von 102,6 ml/min fiel postoperativ zunächst auf 80,4 ml/min am 6. Tag ab;

das entspricht einer Verminderung um 21,5 %. In den folgenden zwei Wochen stiegen die Werte wieder an, so daß bei der Untersuchung am 21. postoperativen Tag eine Steigerung um 5,6 % gegenüber der ersten postoperativen Clearance auf 84,9 ml/min gefunden wurde. Bis zum 42. postoperativen Tag fiel der Mittelwert wieder um 21,6 % ab, so daß sie noch 66,5 ml/min betrug. Diese Einschränkung der Inulin-Clearance auf 65 % des Ausgangswertes 6 Wochen nach Legen der Choledochusligatur ist rechnerisch echt ($P < 0,05$).

Die stärkste Verminderung der Inulin-Clearance fand sich bei Hund VIII. Hier fiel die Clearance besonders in der ersten postoperativen Woche von 148,2 auf 61,0 ml/min ab. Wie auch beim Mittelwert des Gesamtkollektivs lag der Wert am 21. postoperativen Tag günstiger. Am 42. postoperativen Tag betrug die Inulin-Clearance nur noch 55,6 ml/min, entsprechend 37,5 % des Ausgangswertes (sh. Tabelle 9).

Hund XVII folgte dagegen als einziger dem allgemeinen Trend nicht. Während bei den anderen Hunden die Werte der Clearance am 42. postoperativen Tag deutlich niedriger als präoperativ lagen, stieg bei Hund XVII postoperativ die Inulin-Clearance von einem Kontrollwert von 76,4 ml/min am 6. postoperativen Tag auf 83,1 ml/min an, fiel dann bis zum 21. postoperativen Tag auf 74,3 ml/min ab und erhöhte sich schließlich auf 89,6 ml/min am 42. postoperativen Tag. Damit fand sich insgesamt bei diesem Hund eine Zunahme der Inulin-Clearance nach 6-wöchigem Verschlußikterus auf 117,2 % des Ausgangswertes (sh. Tabelle 9).

Hund XIII und Hund XV zeigten ebenfalls postoperativ zunächst eine Steigerung der Inulin-Clearance. Hund XIII erhöhte sein von Inulin gereinigtes Plasmavolumen von 45,5 ml/min präoperativ, am 6. und 21. postoperativen Tag auf 53,2 bzw. 55,1 ml/min, doch fand sich am 42. postoperativen Tag dann ein Rückgang bis auf 28,0 ml/min. Hund XV zeigte am 6. postoperativen Tag ebenfalls eine Verbesserung von 116,1 ml/min präoperativ auf 126,3 ml/min. Es folgte dann jedoch ein Sturz um 36,4 % auf 80,3 ml/min, dem in den letzten drei Wochen eine Erholung auf 93,1 ml/min folgte (sh. Tabelle 9).

Ein Beispiel für einen kontinuierlichen Rückgang der Inulin-Clearance während des Versuchsverlaufes gab Hund IX. Seine Werte lagen bei 137,8 ml/min präoperativ und fielen über 119,6 ml/min (6. postoperativer Tag) und 110,0 ml/min am 21. postoperativen Tag auf 83,9 ml/min nach 6 Wochen Gallengangsverschluß ab (sh. Tabelle 9).

Paraaminohippursäure-Clearance:
(sh. Tabelle 8 und Abbildung 11).
Auch die PAH-Clearance zeigte im 7-wöchigen Verlauf prinzipiell gleichartige Veränderungen wie die Inulin- und Kreatinin-Clearance: der Mittelwert des Kollektivs lag am 21. postoperativen Tag höher als am 6. und am 42. postoperativen Tag. Von einer präoperativen Kontrolle von 139,8 ml/min sank der Wert im Durchschnitt um 25,6 % auf 103,9 ml/min am 6. postoperativen Tag ab. Zwar erhöhte sich die Paraaminohippursäure-Ckearance in den folgenden zwei Wochen um insgesamt 6,3 % auf 110,4 ml/min, doch war am 42. postoperativen Tag mit 89,6 ml/min eine Verringerung auf insgesamt 64 % des Ausgangswertes festzustellen ($P < 0,05$).

Hund XIV wies hier die stärkste Einschränkung auf. Sein Ausgangswert lag bei 153,9 ml/min. Am 6. postoperativen Tag fand sich nur noch eine PAH-Clearance von 98,4 ml/min, die sich bis zum 21. postoperativen Tag entsprechend dem Trend des Kollektivs auf 117,2 ml/min erhöhte. Nach den nun folgenden drei Wochen des Versuches zeigte sich dann jedoch eine starke Verringerung der PAH-Clearance auf 56,6 ml/min. 6 Wochen nach dem Gallengangsverschluß reinigten seine Nieren nur noch 36,8 % des Plasmavolumens von PAH wie vor der Operation (sh. Tabelle 9).

Hund IX erhöhte seine PAH-Clearance nach der Operation von 135,6 ml/min um 31 % auf 177,4 ml/min am 6. Tag. Am 21. postoperativen Tag fand sich eine Verminderung auf 154,3 ml/min, womit der Wert immer noch höher als bei der Kontrolle lag. Am 42. postoperativen Tag wurde dann eine PAH-Clearance von 157,0 ml/min gemessen, so daß sie jetzt 115,8 % des präoperativen Wertes aufwies (sh. Tabelle 9).

Beim Vergleich von Paraaminohippursäure- und Inulinclearance sank der Quotient, wie die Tabelle 8 zeigt, von 1,43 präoperativ auf 1,33 und 1,32 am 6. bzw. 21. postoperativen Tag ab. Am 42. postoperativen Tag war er praktisch gleich wie vor der Operation.

Bilirubin-Clrearance:

Bei den postoperativen Bestimmungen der Bilirubin-Clearance fand sich ein ständiges Absinken der Werte. Während eine Woche nach dem Gallengangsverschluß noch 1,89 ml Plasma in 1 Minute vollständig von Bilirubin befreit wurden (höchster Wert: 3,15 ml/min bei Hund IX; niedrigster Wert: 0,88 ml/min bei Hund XIV), lag der Mittelwert des Kollektivs am 21. postoperativen Tag mit 1,37 ml/min

um 27,5 % niedriger. Bei der letzten Messung 6 Wochen nach Choledochusligatur konnte im Mittel nur noch eine Bilirubin-Clearance von 0,91 ml/min erreicht werden. Das entspricht 48,1 % des Wertes vom 6. postoperativen Tag.

Hund XIII zeigte hier die geringste Einschränkung. Am 6. postoperativen Tag lag seine Clearance bei 1,39 ml/min; am 42. postoperativen Tag betrug sie noch 80 % davon, nämlich 1,11 ml/min. Hund XIII zeigte außerdem noch eine Besonderheit: während alle anderen Hunde bei der ersten postoperativen Bestimmung ihre beste Bilirubin-Ausscheidung hatten, die sich dann ständig verminderte, erreichte bei Hund XIII die Clearance am 21. postoperativen Tag mit 1,70 ml/min sogar 122,3 % des zuerst gemessenen Wertes.

Die stärkste Einschränkung der Bilirubin-Clearance wies Hund XI auf. Am 6. postoperativen Tag lag sie mit 2,87 ml/min weit über dem Mittelwert des Kollektivs. 5 Wochen später betrug sie nur noch 0,64 ml/min, entsprechend 22,3 % des ersten Wertes.

4. DISKUSSION

Mit unseren Experimenten versuchten wir die Frage zu klären, ob es beim vollständigen extrahepatischen Gallengangsverschluß zu einer Einschränkung der Nierenfunktion mit eventuellen Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt kommt. Wir wählten in unseren Versuchen absichtlich ein extremes Vorgehen. Der Gallengansverschluß entstand plötzlich, komplett und irreversibel. Zusätzlich ergab sich eine weitere Belastung der Tiere durch Narkose und Operation.

Demgegenüber findet man in der Klinik nur sehr selten, daß ein Verschlußikterus durch einen plötzlichen und vollständigen Choledochusverschluß entsteht. Dies kann beispielsweise iatrogen bei einer Operation oder auch durch ein Konkrement bedingt sein. Meist entwickelt sich der Verschluß aber allmählich, d.h., es wird immer wieder Galle in den Darm gelangen. In der Anamnese findet man dann eine nur langsam zunehmende Hyperbilirubinämie. Erst in einem Spätstadium ist der Verschluß komplett, z.B. durch ein Tumorwachstum oder durch eine Kompression des Ductus choledochus von außen.

Berücksichtigt man einerseits diesen Extremzustand der Versuche und andererseits noch die speziesabhängigen Unterschiede zwischen Hund und Mensch, so wird deutlich, daß die hier gewonnenen Erkenntnisse nur mit größtem Vorbehalt auf die Klinik übertragen werden dürfen.

In unseren Experimenten kam es bei allen Hunden zu einem raschen Anstieg des Bilirubinspiegels im Serum, der sein Maximum zwischen dem 6. und 10.

postoperativen Tag erreichte. Der Bilirubinspiegel blieb jedoch nur bei den Hunden konstant erhöht, bei denen neben der Unterbindung eine Durchtrennung des Ductus choledochus durchgeführt worden war. Bei unseren ersten beiden Vorversuchen hatten wir die Durchtrennung unterlassen und erlebten zwar erst einen Anstieg, dann aber wieder einen Abfall des Serum-Bilirubins. Gleichzeitig mit dem Bilirubin hatten sich auch die Serum-Enzyme normalisiert. Als Ursache stellte sich bei der Sektion eine Rekanalisierung des Gallenganges heraus, die auch CAMERON und MUZAFFAR HASAN (1958) in ihren Versuchen beobachtet hatten. Aus diesem Grunde durchtrennten wir in der Hauptserie grundsätzlich den Ductus choledochus. Daß bei dieser Methodik der vollständige Verschluß während der gesamten Versuchsdauer bestehen blieb, zeigten neben dem Serum-Bilirubin auch die Serum-Enzyme, die ständige Bilirubinurie, der gleichbleibende Ikterus und der acholische Stuhl der Hunde.

Auch der Kreatininspiegel im Serum stieg postoperativ rasch an und erreichte am 6. postoperativen Tag sein Maximum. Auf den ersten Blick könnte man so eine Parallelität im Verhalten des Serum-Bilirubins und -Kreatinins vermuten. Diese Wechselbeziehung ist aber nur scheinbar. Einerseits ist der Kreatininanstieg bei der großen Streuung noch nicht signifikant, andererseits beobachteten wir bei einigen Hunden einen Anstieg des Serum-Bilirubins bis auf 20 mg% bei normalen Kreatininwerten. Umgekehrt stieg das Kreatinin bei einigen Tieren bis auf 7 mg% an, während das Serum-Bilirubin noch unter 10 mg% lag. Allerdings erfolgte dieser starke Kreatininanstieg stets ante finem. Dabei fand sich

auch eine starke Verschlechterung des Allgemeinbefindens und eine erhebliche Exsikkose. Wir unterließen eine Therapie und können daher zur Beeinflussung dieser Kreatininerhöhung keine Stellung nehmen. Da wir trotz dieser extremen Versuchsbedingungen nur einen geringen Anstieg des Serum-Kreatinins sahen, genügt die alleinige Bestimmung des Kreatinins nicht zur Feststellung einer Nierenfunktionseinschränkung. Diese ist lediglich durch Clearance-Untersuchungen nachzuweisen.

Bei den Clearance-Untersuchungen fanden wir wie KENNEDY, HILTON und BERLINER (1952) eine stärkere Einschränkung der endogenen Kreatinin- als der exogenen Inulin-Clearance. Dieser Unterschied ist allerdings gering und läßt sich durch die unterschiedlichen Eigenschaften beider Substanzen erklären. Obwohl die Kreatinin-Clearance nach 6-wöchigem Verschlußikterus um 43 % zurückgegangen war, war noch kein wesentlicher Anstieg des Serum-Kreatinins zu erwarten. Dieser kommt erst dann zustande, wenn die Filtrationsrate auf etwa 30 % der Norm abgesunken ist (WETZELS, 1967).

DAWSON (1965) und DITTRICH (1966) fanden eine enge Beziehung zwischen dem Serum-Bilirubinspiegel und der glomerulären Filtrationseinschränkung. DITTRICH sah eine Einschränkung der Glomerulären Filtrationsrate von 41 % beim Verschlußikterus; wir fanden eine Einschränkung nach 6-wöchigem Gallengangsverschluß von 35 %. Allerdings war diese starke Einschränkung noch nicht nach 1- bzw. 2-wöchigem Verschluß nachweisbar. Demgegenüber können wir die Beziehung zur Höhe des Serum-Bilirubinspiegels nicht bestätigen, da sich wohl an der Clearance,

nicht aber am Bilirubin zwischen dem 21. und 42. postoperativen Tag eine Änderung ergab. FULOP und BRAZEAU (1964) sahen an 13 ikterischen Hunden eine Verminderung der glomerulären und tubulären Funktion; ähnliche Beobachtungen gibt es von DEUTSCH und ELLEGAST (1955) sowie von HEUCHEL und SCHARF (1954). Wir stellten neben einem Rückgang von Inulin- und Kreatinin-Clearance auch einen rechnerisch sicheren Abfall der Paraaminohippursäure-Clearance auf 64 % des Ausgangswertes fest.

Die Blutgase blieben während des gesamten prä- und postoperativen Versuchsverlauf in einem leicht azidotischen Bereich, so daß wir keine Störung im Säure-Basen-Haushalt feststellen konnten. LIEBOLD, LUTHER und SCHLEUSING (1969) fanden bei ihren Untersuchungen an chronisch nierenkranken Patienten, daß bei hohem Rest-N häufiger metabolische Azidosen auftraten als bei Patienten, die keine wesentliche Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen aufwiesen. Auch bei unseren Hunden war das Serum-Kreatinin nur unwesentlich angestiegen.

Auch Veränderungen bei den Serum-Elektrolyten sind bei einer Einschränkung der Nierenfunktion auf 60 % der Norm noch nicht unbedingt zu erwarten (WETZELS, 1967; MERTZ, SARRE und CREMER, 1962). Wir fanden nur beim Natrium eine deutliche Abnahme, wenn man von dem kurzfristigen postoperativen Absinken des Calciumspiegels von 5,7 auf 5,0 mval/l absieht. Das Kalium änderte sich während des gesamten Versuchsverlaufes nicht. GREWE (1962) sah dagegen beim Verschlußikterus in 40 - 50 % der Fälle Abweichungen von der Norm,

allerdings besonders dann, wenn zusätzliche Komplikationen auftraten.

Die von uns beobachtete Einschränkung der glomerulären und tubulären Funktion beim Verschlußikterus findet sich auch bei der Lebercirrhose ohne Ikterus (BALDUS, SUMMERSKILL, HUNT und MAHRER, 1964; BALDUS, FLETSCHER, SUMMERSKILL, 1964; BALDUS, FLETSCHER, SUMMERSKILL, HUNT und WAKIM, 1964; HECKER und SHERLOCK, 1954; SCHROEDER, EICH, MULYAN, GOULD und GABUZDA, 1970; SCHROEDER, NUMANN und CHAMBERLEIN, 1970; SHEAR, KLEINERMAN und GABUZDA, 1965; SHEAR, HALL und GABUZDA, 1965). Dabei besteht nach JICK, KAMM, SNYDER, MORRISON und CHALMERS (1964) und MULLANE und GLIEDMAN (1969) eine engere Korrelation zwischen der Lebercirrhose und der Nierenfunktionseinschränkung, wenn ein Ascites vorliegt. Nach POPPER und ROSENBAUM (1952) und SCHÄDEL und BARTER (1960) kann die Niere hier ein vermehrtes Flüssigkeitsangebot nicht mehr durch eine verstärkte Diurese kompensieren. FARNSWORTH und KRAKUSIN (1948) und MULLANE und GLIEDMAN (1966, 1969) wiesen zusätzlich eine verminderte Natriumausscheidung nach. Wir sahen in unseren Experimenten zwar einen verminderten Urinflow nach 6-wöchigem Verschlußikterus, wobei sich die Urinausscheidung in den einzelnen Clearance-Perioden zunehmend annäherte, doch hätte bei einer verminderten Natriumausscheidung das Serum-Natrium eher ansteigen als abfallen müssen. Leider können wir - da wir keine Elektrolytmessungen im Urin durchgeführt hatten- zu diesem Punkt keine weiteren Aussagen machen.

Bei einer eingeschränkten glomerulären Filtration fanden KEWS, WARMA, WILLIAMS, BRUND und SHERLOCK (1971) eine verminderte Durchblutung der Nierenrinde bei normaler Markdurchblutung. Sie sahen aber keine Korrelation zwischen Leberfunktion und Nierenfunktionseinschränkung. Sie erklären die Entwicklung einer Oligurie oder Anurie bei Patienten mit einer Lebercirrhose durch eine Abnahme der Nierendurchblutung bei einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. HORI, AUSTEN und McDERMOTT (1965) und ONNIS, SHUMACKER und BOUNOUS (1962) fanden beim akuten Verschluß von Vena portae und Vena mesenterica superior eine Verminderung der Nierendurchblutung auf 10 % der Norm.

MULLANE und GLIEDMAN fanden 1966 enge Beziehungen zwischen den partiellen Nierenfunktionseinschränkungen und einer Druckerhöhung in der Vena cava inferior. Nach einer Choledochusligatur sahen sie einen Druckanstieg in diesem Gefäß. Den größten Druckanstieg maßen sie jedoch bei Patienten mit Lebercirrhose und Ascites. Wie wir oben gesehen haben, ist bei der dekompensierten Lebercirrhose die Nierenfunktion ebenfalls eingeschränkt (JICK, KAMM, SNYDER, MORRISON und CHALMERS, 1964; MULLANE und GLIEDMAN, 1969). Wenn man nun den erhöhten Vena-cava-Druck senken würde und sich darauf die Nierenfunktion besserte, könnte man diese Druckerhöhung für die verminderte Clearance mit verantwortlich machen. Tatsächlich gelang es SCHROEDER, NUMANN und CHAMBERLEIN (1970), durch das Anlegen einer portocavalen Anastomose bei einer Patientin mit einer alkoholbedingten Lebercirrhose die glomeruläre Filtration von 8 auf

75 ml/min anzuheben. Ebenfalls für eine funktionelle Ursache des Nierenversagens sprechen die Befunde, die KOPPEL, COBURN, MIMS, GOLDSTEIN, BOYLE und RUBINI (1969) sahen, als sie Nieren von Patienten, die an einem sogenannten "Hepatorenalen Syndrom" verstorben waren, auf Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung, aber mit normaler Leberfunjtion, transplantierten. Bei 6 von 7 Patienten besserten sich Diurese und Nierenfunktion wieder. Ihrer Meinung nach sind daher die Nierenfunktionseinschränkungen bei Leber- und Gallenwegserkrankungen potentiell reversibel.

Wir sahen also bei unseren unter extremen Bedingungen durchgeführten Tierexperimenten in den Clearance-Bestimmungen eine Nierenfunktionseinschränkung, die sich jedoch nicht in einer signifikanten Erhöhung des Serum-Kreatinins widerspiegelte. Interessant ist, daß diese Funktionseinschränkungen in den ersten drei Wochen nach dem Choledochusverschluß gering blieben und sogar wieder eine leichte Besserung zeigten, dann aber im weiteren Versuchsverlauf sehr deutlich wurden. GREWE (1962) sah dagegen nach den ersten 15 Tagen keine weitere Verschlechterung mehr.

Möglicherweise ist die gefundene Einschränkung der Nierenfunktion ebenfalls auf eine Druckerhöhung im Bereich der Vena cava inferior zurückzuführen. Zumindest konnte I. SCHREIBER (1972) bei der Auswertung der Histologie unserer Versuchsserie einen cirrhotischen Umbau in der Leber feststellen. Damit dürfte die Frage, ob die gefundene verminderte Nierenleistung reversibel

ist, nicht zuletzt von der Dauer des Verschlußikterus abhängen. GREWE (1962) meint, daß nur bis zu einer Dauer von 30 Tagen eine Reversibilität gegeben ist. Zur Klärung dieser Frage dürfte eine Versuchsserie, bei der man z.B. nach einem 48-tägigen Verschluß der Gallenwege eine Entlastung durch eine Choledochoduodenostomie schafft, nützlich sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Um einen kompletten extrahepatischen Gallengangsverschluß zu erzielen, wurde bei 16 Hunden der Ductus choledochus unterbunden und - um eine Rekanalisierung zu vermeiden - zusätzlich durchtrennt.

Von diesen Tieren wurden bei 12 Hunden vor der Choledochusligatur und 6, 21 und 42 Tage danach Nierenfunktionsprüfungen mittels der Inulin-, der Kreatinin- und der Paraaminohippursäure-Clearance durchgeführt. Nach 48-tägigem Choledochusverschluß wurden die Tiere getötet.

Die erzielten Ergebnisse zeigen eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion nach 6-wöchigem Verschlußikterus: der Urinflow nahm um 25 %, die endogene Kreatinin-Clearance um 43 %, die exogene Inulin-Clearance um 35 % und die Paraaminohippursäure-Clearance um 36 % ab. Diese Unterschiede erwiesen sich auch rechnerisch als deutlich. Vergleichsweise stieg das Serum-Kreatinin nur von 1,03 mg% präoperativ auf 1,25 mg% nach Choledochusligatur an, während sich das Serum-Bilirubin von 0,2 mg% auf 9 mg% erhöhte. Eine Beziehung zwischen Bilirubin- und Kreatininanstieg besteht jedoch nur scheinbar.

Bei den Serum-Elektrolyten Natrium, Kalium und Calcium fand sich nur beim Calcium am 6. Tag nach dem Gallengansverschluß ein Abfall von 5,7 mval/l präoperativ auf 5,0 mval/l. Bei der erneuten Bestimmung 2 Wochen später fanden sich wieder Normalwerte. Dagegen war das Natrium nach 3-wöchigem Gallengangsverschluß signifikant um 7,5 % abgesunken. Das Kalium zeigte im gesamten Versuchsverlauf

keine Abweichungen von der Norm. Ebenfalls normal blieben das Standard-Bicarbonat und der Base Excess. Der Kohlenhydratstoffwechsel zeigte keine Entgleisung; der Blutzucker war zwar postoperativ vorübergehend leicht erhöht, doch fanden sich nach 6 Wochen Verschlußikterus wieder die Ausgangswerte.

Bei den Serum-Enzymen fand sich das Bild einer extremen Cholostase mit einer Alkalischen Phosphatase von 3500 U/l am 42. postoperativen Tag. Die Transaminasen zeigten einen fortschreitenden Parenchymschaden; die SGOT zeigte nach 6 Wochen Verschluß eine Aktivität von 108 U/l, die SGPT eine von 444 U/l im Serum. Die Lactat-Dehydrogenase blieb im Normbereich, während die GLDH von 0,4 auf 10,9 U/l anstieg.

Das Hämoglobin und der Hämatokrit erniedrigten sich im Versuchsverlauf deutlich. Die Leukozyten im Blut zeigten 42 Tage nach der Choledochusligatur wieder Normalwerte, während die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit ständig erhöht blieb. Das Gesamt-Eiweiß im Serum änderte sich bei den gewählten Versuchsbedingungen nicht. Das Körpergewicht der Hunde sank während der 7 Wochen Verschlußikterus kontinuierlich um insgesamt 20 % ab.

Mit der von uns gewählten Methodik konnte ein kompletter Verschlußikterus aufrechterhalten werden. Obwohl das Serum-Kreatinin nicht deutlich anstieg, gelang es uns, Nierenfunktionsstörungen nachzuweisen. Der pathophysiologische Mechanismus dieser Störungen - ob toxisch, funktionell oder andersartig - bleibt weiterhin ungeklärt. Ob der beobachtete Nierenfunktionsschaden reversibel ist, muß durch weitere Versuche geklärt werden.

Die hier verwendete Methodik schafft extreme Bedingungen. Daher sind die gewonnenen Ergebnisse - zumal es sich um Tierexperimente handelt - nur mit größter Zurückhaltung auf die Humanmedizin übertragbar.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ASTRUP, P.: Erkennung der Störungen des Säure/Base-Stoffwechsels und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 35, 749-753 (1957)

BALDUS,W.P., W.H.J.SUMMERSKILL, J.C.HUNT and F.T.MAHRER: Renal circulation in cirrhosis: Observations based on catheterization of the renal vein.
J. of Clin. Invest. 43, 1o9o-1o97 (1964)

BALDUS,W.P., R.N.FLETSCHER and W.H.J.SUMMERSKILL: The Kidney in Cirrhosis.
I. Clincal und biochemical features of azotaemia in hepatic failure.
Ann. Intern. Med. 60, 353-365 (1964)

BALDUS,W.P., R.N.FLETSCHER, W.H.J.SUMMERSKILL, J.C.HUNT and K.G.WAKIM: The Kidney in Cirrhosis.
II. Disorders of Renal Function.
Ann. Intern. Med. 60, 366-377 (1964)

BEGTRUP,H. und J.B.NIELSEN: Lower Nephron Nephrosis ved Acute Cholecystitis (Syndroma hepato-renale)
Nordisk Medicin 44, 1795-1796 (1950)

BOYCE,F.F. and E.M.McFETRIDGE: So-Called "Liver Death"; Clinical and Experimental Study.
Arch. Surg. 31, 1o5-136 (1935)

BRATTON,A.C. and E.K.MARSHALL jr.: A New Coupling Component for Sulfanilamide Determination
J. Biol. Chem. 128, 537 (1939)

CAMERON,G.R. and S.MUZAFFAR HASAN: Disturbance of Structure and Function in the Liver as the Result of Biliary Obstruction. J. Path. Bact. 75, 333-349 (1958)

CAMERON,G.R. and S.MUZAFFAR HASAN: Cholagogues and Liver necrosis. J. Path. Bact. 76, 592-593 (1958)

CARDI,E.: The Hepatorenal Syndrome. A.M.A. Archives of Surgery 73, 224-227 (1956)

DAWSON,J.L.: Post-Operative Renal Function in Obstructive Jaundice: Effect of a Mannitol Diuresis. Brit. med. J. 1, 82-86 (1965)

DAWSON,J.L.: The Incidence of Postoperative Renal Failure in Obstructive Jaundice. Brit. J. Surg. 52, 663 (1965)

DEUTSCH,E. und H.ELLEGAST: Nierenclearanceuntersuchungen bei Hepatitiskranken. Verh. dtsch.Ges. inn. Med. 59, 5o2 (1955)

DITTRICH,P.: Partialfunktionen der Niere bei Cirrhosis hepatis. Klin. Wschr. 44, 438-441 (1966)

DITTRICH,P.: Partialfunktionen der Niere bei Hepatitis epidemica und Verschlußikterus. Klin. Wschr. 44, 441-446 (1966)

DÖLLE,W.: Nierenfunktion bei schweren Leber- und Gallenwegserkrankungen. Dtsch. Med. Wschr.J. 19, 672-676 (1968)

DREWS,E.F. und E.UNGEHEUER: Das sogenannte hepatorenale Syndrom - ein extrarenales Nierenschocksyndrom. Med. Welt 2O, 803-807 (1969)

EKLUND,J. und D.HALLBERG: Renal Elimination of Free Osmoles During Induced Saline Hyperosmolarity in Dogs.
Acta Chir. Scand. 136, 541 (1970)

EKLUND,J.: Studies of renal function in burns.
II. Early signs of impaired renal function in lethal burns.
Acta Chir. Scand. 136, 735-740 (1970)

EKLUND,J.: Studies of renal function in burns.
III. Hyperosmolal states in burned patients related to osmolal regulation.
Acta Chir. Scand. 136, 741-751 (1970)

EKLUND,J.: Renal regulation of body osmolal balance in burns.
A clinical and experimental study with special reference to hyperosmolality.
Acta Chir. Scand., Supple. 410, 1-27 (1970)

FARNSWORTH,E.B. and J.S.KRAKUSIN: Electrolyte Patition in Patients with Edema of Various Origins: Qualitative and Quantitative Definition of Cations and Anions in Hepatic Cirrhosis.
J. Lab. Clin. Med. 33, 1545 (1948)

FULOP,M. and P.BRAZEAU: The Renal Excretion of Bilirubin in Dogs with Obstructive Jaundice.
J. Clin. Invest. 43, 1192-1202 (1964)

GREWE,H.E.: Wasser-Salzhaushalt und Nierenfunktion bei Gallensteinleiden und Verschlußikterus.
Zentralblatt für Chirurgie 87, 97-104 (1962)

GREWE,H.E.: Wasser-Salzhaushalt und Nierenfunktion nach Operationen am Gallensystem.
Zentralblatt f. Chirurgie 87, 133-142 (1962)

HECKER,R. and Sh.SHERLOCK: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure.
Lancet 11, 1121-1125 (1956)

HELWIG,F.C. and C.B.SCHUTZ: Liver Kidney Syndrome, Clinical Pathological and Experimental Studies.
Surg. Gynec. Obst. 55, 570 (1932)

HENNING,N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik
2. Auflage
Verlag Urban & Schwarzenberg
München - Berlin 1960

HERRMANN,R. und T.Ch.ALKEMADE: Flammenphotometrie.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

HEUCHEL G. und R.SCHARF: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten von Glomerulusfiltration und zirkulierendem Blutvolumen bei der Hepatitis.
Verh. dtsch.Ges.inn.Med. 60, 506 (1954)

HINSBERG,K. und K.LANG: Medizinische Chemie.
Verlag Urban & Schwarzenberg
München - Berlin 1957

HORI,M., W.G.AUSTEN and W.V.McDERMOTT jr.: Role of hepatic arterial blood flow and hepatic nerves on renal circulation and function:
I. Acute studies in the dog.
Ann. Surg. 162, 849-862 (1965)

JICK,H., D.E.KAMM, J.G.SNYDER, R.S.MORRISON and Th.C.CHALMERS: On the concentration defect in cirrhosis of the liver.
J. Clin. Invest. 43, 258-266 (1964)

KENNEDY,Th.J.jr., J.G.HILTON and R.W.BERLINER: Comparison of Inulin and Creatinine-Clearance in the Normal Dog. Amer.J. Physiol. 171, 164-168 (1952)

KEWS,M.C., R.R.WARMA, H.S.WILLIAMS, P.W.BRUND, K.J.HOURIGAN and S.SHERLOCK: Renal and Intrarenal Blood-Flow in Cirrhosis of the Liver. Lancet 2, 504-510 (1971)

KOPPEL,M.H., J.W.COBURN, M.M.MIMS, H.GOLDSTEIN, J.D.BOYLE und M.E.RUBINI: Transplantation von Leichennieren von Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom. New England J.Med. 280, 1367-1371 (1969)

LIEBOLD F., Th.LUTHER und G.SCHLEUSING: Klinische Untersuchungen über den Säure-Basen-Haushalt bei chronischen Nierenerkrankungen. Das deutsche Gesundheitswesen 24, 825-828 (1969)

LUCKE,B.: Lower Nephron Nephrosis. Mil. Surgeon 99, 371-396 (1946)

LUDEWIG,H. und H.H.HIRSCH: Über das sogen."Hepatorenale Syndrom" in der Chirurgie. Münch.Med.Wschr. 104, 581-583 (1962)

MAROSKE,D.: Zur Pathophysiologie des extrahepatischen Gallengangverschlusses: Untersuchungen zur Nierenfunktion, Blutgerinnung und Lipidstoffwechsel. Habilitationsschrift Marburg 1972

MARTINI,G.A.: Gibt es ein hepatorenales Syndrom? Dtsch.Med.Wschr. 87, 2408-2419 (1962)

MARTINI,G.A. und J.G.RAUSCH-STROOMANN: Das Hyponatriämiesyndrom nach kochsalzfreier Kost,erzwungener Diurese und/oder Ascitespunktion bei chronischer Leberinsuffizienz.
Klin. Wschr. 37, 385-394 (1959)

MARTINI,G.A. und G.STROHMEYER: Das sogenannte hepatorenale Syndrom.
In: Leber, Endokrinium und Wasserhaushalt
5. Lebertagung der Sozialmediziner
Bad Mergentheim 1967
Hrsg. Leo Wannagat, Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1969

MERTZ,D.P., H.SARRE und Z.CREMER: Über den diagnostischen Wert semiquantitativer Nierenfunktionsproben I.
Klin. Wschr. 40, 692 (1962)

MULLANE,J.F. and M.L.GLIEDMAN: Elevation of the pressure in abdominal inferior vena cava as a cause of a hepatorenal syndrome in cirrhosis
Surgery 59, 1135-1146 (1966)

MULLANE,J.F. and M.L.GLIEDMAN: Acute renal vein hypertension: Oliguria, hormone infusion and volume expansion.
J. Surg. Res. 9, 247-253 (1969)

NONNENBRUCH,W.: Das hepatorenale Syndrom.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 51, 341-358 (1939)

NONNENBRUCH,W.: Das extrarenale Nierenversagen.
Arch. klin. Med.: 189, 56-74 (1942)

ONNIS,M., H.B.SHUMACKER jr. and G.BOUNOUS: Response to occlusion of the portal vein (Blood Pressure and Renal Blood Flow)
Arch. Surgery 85, 897-900 (1962)

PABST,K.: Nierenfunktionsstörungen bei Leberer-krankungen.
Mat. Med. Nordmark 21, 205-215 (1969)

PAPPERS,S., J.L.BELSKY and K.H.BLEIFER: Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver
I. Description of clinical and laboratory features.
Ann. Intern. Med. 51, 759-773 (1959)

POKLEKOWSKI,I.: Zur Frage der Nierenbeteiligung bei Lebererkrankungen.
Z.Ges.Inn.Med. 15, 675-680 (1960)

POPPER,H., E.MANDEL und H.MAYER: Zur Kreatininbe-stimmung im Blute.
Biochem. Z. 291, 354 (1937)

RENNER,D. und R. HEINTZ: Untersuchungen über die Atmung von Nierengewebe im Serum von Leberkranken.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 690-693 (1964)

RICHARDIERE,La,H.: Sur Un Cas D'Letère Grave A Forme Renale.
Semaine Med. 10, 401 (1890)

RIETSCHEL,H.G.: Das hepatorenale Syndrom.
Ärztl. Wschr. 6, 1012-1017 (1951)

SAKAGUCHI,H., S.DACHS, E.GRISHMAN, F.PARONETTO, M.I.SALOMON and J.CHURG: Hepatic Glomerulo-sclerosis: An Electron Microscopic Study of Renal Biopsies in Liver Disease.
Lab. Invest. 14, 533 (1965)

SCHÄFER,H.: Das "Hepatorenale Syndrom" im Rahmen chirurgischer Behandlung.
Münch.Med.Wschr. 111, 1249-1251 (1969)

SCHENKER,U. und H.-J.MLYNEK: Über Reoperationen an den Gallenwegen.
Zbl. f.Chir. 96, 1185-1194 (1971)

SCHIMMELPFENNIG,W. und D.THEUER: Über die Beziehungen zwischen Leber- und Nierenkrankheiten.
- das sogenannte hepatorenale Syndrom -
Das dtsch. Gesundheitswesen XXIII
865-873 (1968)

SCHREIBER,I.: Inaugural-Dissertation
Marburg 1972

SCHROEDER,E.T., R.H.EICH, H.SMULYAN, A.B.GOULD and G.J.GABUZDA: Plasma renin level in hepatic cirrhosis, Relation to functional renal failure.
Amer.J.Med. 49, 186-191 (1970)

SCHROEDER,E.T., P.J.NUMANN and B.E.CHAMBERLEIN: Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portocaval shunt.
Ann. int. Med. 72, 923-928 (1970)

SHEAR,L., J.KLEINERMAN and G.J.GABUZDA: Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. I. Clinical and pathologic chracteristics.
Amer. J. Med. 39, 184-198 (1965)

SHEAR,L., P.W.HALL and G.J.GABUZDA: Renal Failure in Patients with Cirrhosis of the Liver. II. Factors Influencing Maximal Urinary Flow Rate.
Amer. J. Med. 39, 199 (1965)

SOYKA,D.: Das hepatorenale Syndrom bei chirurgischen Gallenleiden.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 277, 143-159 (1953)

STEINTHAL,F.: Über Ikterus gravis und Anurie
Brun's Beitr.klin.Chir. 76, 629-637 (1911)

STUDENT-T-TEST - Documenta Geigy Wissenschaftliche
Tabellen Ausgabe 1955

SUMMERSKILL,W.H.J.: Hepatic Failure in the Kidney.
Gastroenterology 51, 94-107 (1966)

WALSER,M., D.G.DAVIDSON and J.ORLOFF: The Renal
Clearance of Alkali-stable Inulin
J. Clin. Invest. 34, 1520-1523 (1955)

WETZELS,E.: Pathophysiologie der Nierenkrankheiten.
Wiener Klin. Wschr. 79, 209-216 (1967)

WILLENSKY,A.O.: Occurence, Distribution and Patho-
genesis of So-Called Liver Death and
for Hepatorenal Syndrome.
Arch. Surg. 38, 625-691 (1939)

Danksagung

Herrn Professor Dr. K. Hupe danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung.

Herrn Professor Dr. H. Hamelmann danke ich für die Arbeitsmöglichkeit und die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. D. Maroske für seine Unterstützung und Beratung während der gesamten Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Brusius, der als Tierpfleger die Durchführung der Versuche in relativ kurzer Zeit ermöglichte.

L E B E N S L A U F

Als Sohn des Einzelhandelkaufmanns Hans Schreiber und seiner Ehefrau Marta wurde ich am 25.1o.1944 in Schwelm/Westf. geboren. Im Februar 1945 siedelte meine Mutter zu ihren Schwiegereltern nach Usseln (Kreis Waldeck) über.
Nach vierjähriger Volksschulzeit trat ich Ostern 1955 in die Sexta der "Upland-Schule" (staatl. anerkanntes priv. mathemat.-naturwiss. Gymnasium) ein, wo ich Im Frühjahr 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem Semester Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg wurde ich zu einem 12monatigem Grundwehrdienst einberufen. Das Studium setzte ich ab Wintersemester 1965 in Marburg fort und legte am 19.7.71 dort die Ärztliche Prüfung ab.

Seit dem 15.9.1971 bin ich an der "Paracelsusklinik" der Stadt Marl als Medizinalassistent tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die
Herren Professoren:

Vorklinik:
Becker, Betz, Brück, Dimroth, Drawert, Golenhofen, Hensel, Hildebrand, Hohorst, Kamke, Karlson, Lübbers, Mahr, Mattes, Petry, Rohen, Schimassek, Sekeris, Spiegelberg, Vogell, Vogt, Walcher, Wendt, Wiegandt, Witzel, Zilliken

Klinik:
Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Daume, Dölle, Exner, Friedrich, Ganz, Gedigk, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Herrmann, Hess, Heuser, Hildebrand, Hort, Hupe, Jacob, Koransky, Korb, Kreutz, Linneweh, Mann, Martini, Milbrath, Müller, K.H., Nesswetha, Nocke, Oehmig, Pots, Reim, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schermuly, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe, Schwaiger, Siegert, Solcher, Straub, Streicher, Strohmeyer, Trense, Voss.